

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von PD Dr. Nadja Herbach

**Pathologisch anatomische und histologische Analyse von  
Schilddrüsenalterationen bei Pferden verschiedener  
Lebensaltersstufen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Walter Severin Oechsner

aus München

München 2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Nadja Herbach

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Ellen Kienzle

Tag der Promotion: 09. Februar 2013

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
2	Literaturübersicht.....	8
2.1	Embryologie der Schilddrüse .....	8
2.1.1	Entwicklung der Organs.....	8
2.1.2	C-Zellen .....	9
2.1.3	Akzessorische Schilddrüsen.....	9
2.2	Anatomie der Schilddrüse.....	10
2.2.1	Allgemeines .....	10
2.2.2	Gefäßversorgung .....	11
2.2.3	Innervation .....	11
2.3	Histologie .....	12
2.3.1	Allgemeines .....	12
2.3.2	Follikel und Kolloid der Schilddrüse.....	12
2.3.3	C-Zellen .....	13
2.4	Physiologie und Biochemie der Schilddrüse .....	14
2.4.1	Allgemeines .....	14
2.4.2	Hormone der Schilddrüse .....	14
2.4.3	Regulation der Schilddrüse.....	15
2.4.4	Wirkung und Abbau der Schilddrüsenhormone.....	16
2.4.5	Physiologie der C-Zellen .....	17
2.5	Pathologie .....	17
2.5.1	Postmortale Veränderungen .....	17
2.5.2	Missbildungen .....	18
2.5.3	Zysten .....	19
2.5.4	Stoffwechselstörungen.....	19
2.5.5	Atrophien.....	21
2.5.6	Kreislaufstörungen.....	22

2.5.7	Entzündungen .....	23
2.5.8	Regeneration und Hyperplasie .....	24
2.5.9	Struma .....	25
2.5.10	Tumoren .....	29
2.5.11	Funktionsstörungen .....	32
3	Material und Methoden .....	34
3.1	Tiere .....	34
3.2	Organentnahme und Vorbereitung .....	34
3.2.1	Probenmaterial .....	34
3.2.2	Präparation und Fixation .....	35
3.3	Einbettung und Herstellung der Schnitte .....	35
3.3.1	Proben für Paraffin-Einbettung .....	35
3.4	Färbungen .....	36
3.4.1	HE-Färbung .....	36
3.4.2	Kongorot-Färbung .....	37
3.4.3	Turnbullblau-Färbung .....	39
3.4.4	Immunhistochemie .....	40
3.5	Elektronenmikroskopie .....	42
3.6	Statistik .....	46
4	Ergebnisse .....	47
4.1	Beschreibung des Patientengutes .....	47
4.2	Auswertung der histologischen Veränderungen .....	47
4.2.1	Lipofuszin .....	47
4.2.2	Follikelepithelzellen (FEZ) .....	51
4.2.3	Fibrose .....	54
4.2.4	Oxalatkristalle .....	54
4.2.5	Struma .....	59
4.2.6	Adenome .....	67

4.2.7	Metastasen in der Schilddrüse .....	89
4.2.8	Zystische Veränderungen .....	93
4.2.9	Sonstige Befunde .....	95
5	Diskussion .....	96
5.1	Pigmenteinlagerung und Kristalle .....	96
5.2	Tumoren und tumorartige Läsionen .....	98
5.3	Sonstige Befunde .....	103
6	Zusammenfassung .....	104
7	Summary .....	106
8	Referenzen .....	109

# 1 Einleitung

Die Schilddrüse (Glandula thyreoidea) wurde bis zur zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts als „Nebendrüse der Respirationsorgane“ betrachtet, ihre Funktion war bis dato unklar ([Hyrtl 1863](#)). Heute weiß man, dass die Schilddrüse ein lebenswichtiges hormonproduzierendes Organ ist, welches beim Säugetier am Hals unterhalb des Kehlkopfes, seitlich an der Trachea gelegen ist. Die Hauptfunktion der Schilddrüse ist die Bildung der iodhaltigen Schilddrüsenhormone Thyroxin und Triiodthyronin in den Follikelepithelzellen, welche eine wichtige Rolle für den Energiestoffwechsel und das Wachstum einzelner Zellen und des Gesamtorganismus spielen. Ein weiteres, von den parafollikulären oder C-Zellen produziertes Hormon der Schilddrüse ist das Kalzitonin, welches, als Gegenspieler des Parathormons aus den Nebenschilddrüsen, den Knochenabbau hemmt ([Schmidt and Dahme 2007](#)).

Schilddrüsenerkrankungen sind vielgestaltig und schließen Unter- oder Überfunktionszustände der Schilddrüse, Entzündungen, nicht entzündliche- nicht tumoröse Vergrößerung und knotigen Umbau der Schilddrüse (Struma) mit ein. Robert Graves beschrieb 1835 als erster die Symptomkonstellation aus Schilddrüsenvergrößerung, Exophthalmus und Palpitationen. Carl Adolf von Basedow berichtete 1840 in Merseburg von der gleichen Symptomtrias aus Struma, Exophthalmus, und Tachykardie (Merseburger Trias), welche die Krankheit Morbus Basedow oder Graves' disease kennzeichnet ([Bettendorf 1995](#); [Gerabek 2005](#)).

Verschiedene Schilddrüsentumoren sind bei Mensch und Tier von besonderer Relevanz. Die Übergänge von nicht-tumorösen knotigen Veränderungen zu Adenomen und auch Karzinomen der Schilddrüse sind häufig fließend, daher ist eine sorgfältige histologische Diagnostik unerlässlich. Eine exakte Klassifizierung von Tumoren ist in manchen Fällen nur mittels Spezialuntersuchungen möglich.

Ziel dieser Doktorarbeit war es, die pathomorphologischen Veränderungen der Schilddrüse des Pferdes zu analysieren und insbesondere altersassoziierte Alterationen der Schilddrüse zu identifizieren. Hierfür standen die Schilddrüsen von 135 Pferden, die im Zeitraum 2008-2011 am Institut für Tierpathologie seziert wurden, zur Verfügung. Die Untersuchungen schlossen Hengste, Wallache und Stuten aller Rassen ein. Bestimmt wurde das absolute und

relative Gewicht der Schilddrüsen, es erfolgte eine makroskopische, qualitativ histologische und semiquantitative Beurteilung des Organs. Zur Tumorklassifikation wurden zudem immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 *Embryologie der Schilddrüse*

Die Synthese von Jodverbindungen ist sowohl für Pflanzen, als auch für Tiere von herausragender Bedeutung. Beim Wirbeltier wird dies von einem eigenständigen Organ, der Schilddrüse übernommen ([Lietz and Böcker 1981](#)).

#### 2.1.1 Entwicklung der Organs

Die Schilddrüse beginnt ihre Entwicklung am Boden des Schlunddarms in einer Epithelverdickung zwischen Tuberculum impar und Copula, welche in das darunterliegende Mesenchym wächst.

Hieraus entsteht alsbald ein strangförmiger Ductus thyreoglossus mit einem hufeisenförmigen, zweizipfligen Divertikel an seinem freien Ende. Der Ductus thyreoglossus wird bis zum Ende der Fetalperiode wieder zurückgebildet. Ihre endgültige Position erreicht die Schilddrüsenanlage nach Abwanderung am Zungenbein und Kehlkopf vorbei am Anfangsteil der Trachea. Die Seitenlappen der Schilddrüse entstehen aus den Seitenteilen der Schilddrüsenanlage und werden durch einen Isthmus, der aus der mittleren Anlage der Schilddrüse hervorgeht, verbunden. Bei Schweinen ist der Isthmus als Hauptlappen ausgeprägt, während er bei den übrigen Haussäugetieren fehlen kann. Beim Pferd sind die beiden Schilddrüsenlappen durch einen schmalen, bindegewebigen Strang miteinander verbunden ([Lietz and Böcker 1981](#); [Rüsse and Sinowatz 1998](#); [Toribio and Duckett 2004](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

Den Lobus pyramidalis bilden beim Menschen sehr häufig kaudale Reste des Ductus thyreoglossus, dessen Ursprungsstelle beim Erwachsenen als Foramen caecum am Mundboden erkennbar ist. Die Seitenlappen bilden die Hauptmasse der Schilddrüse. Am Ende des dritten Embryonalmonats bilden die Schilddrüsenfollikel, welche aus soliden Zellbalken entstehen, beim Menschen erstmals Kolloid. Außerdem ist die Drüse nun imstande, Jodverbindungen zu synthetisieren ([Böcker 1979](#)).



Die Anlagen der Schilddrüsenfollikel entstehen aus Zellen, die sich im Epithel zu Zellgruppen zusammenschließen. In diesen Zellgruppen bilden sich Hohlräume, in denen das Kolloid, welches meist schon lange Zeit vor der Geburt gebildet wird, gespeichert wird. Die Follikel werden von einschichtigem Epithel ausgekleidet, welches die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin produziert.

Beim Abstieg der Schilddrüsenanlage unter den Kehlkopf, lagern sich ihr beidseits die ultimobranchialen Körper an, welche aus der 5. Schlundtasche hervorgehen. Die Ultimobranchialkörper lösen sich nun, umgeben vom Schilddrüsenengewebe, in Zellgruppen auf, die neben entodermalen Zellen auch Zellen aus der Neuralleiste enthalten. Aus diesen entwickeln sich später wahrscheinlich die C-Zellen ([Michel 1972](#); [Rüsse and Sinowatz 1998](#)).

### **2.1.2 C-Zellen**

Die Kalzitinin-produzierenden C-Zellen des parafollikulären Systems entstehen aus dem Ultimobranchialkörper, der sich beidseitig aus der fünften Schlundtasche entwickelt. Bei Säugetieren wird er in die Schilddrüsenanlage integriert, wohingegen bei Fischen, Reptilien und den meisten Vogelarten der Ultimobranchialkörper als selbstständiges Organ erhalten bleibt ([Schmidt and Dahme 2007](#)).

Pearse und Pollak(1971) beschreiben bei der Maus in der frühen Embryonalperiode ein Auswandern von Amin-speichernden Zellen von der Neuralleiste hin zum Ultimobranchialkörper. Hierbei könnte es sich um C-Zellen handeln, die auf diese Weise zur Schilddrüse gelangen ([Lietz and Böcker 1981](#)).

### **2.1.3 Akzessorische Schilddrüsen**

Akzessorische Schilddrüsen entstehen bei der unvollständigen Rückbildung des Ductus thyreoglossus oder nach Versprengung von Gewebe aus der Schilddrüsenanlage. Sie kommen an unterschiedlichen Orten des Verlaufes des Ductus thyreoglossus zu liegen, wie zum Beispiel am Zungengrund oder Hals, können aber auch im Mediastinum oder am Herz auftreten. Sowohl Funktion, als auch Struktur des akzessorischen Schilddrüsenengewebes gleichen denen der Schilddrüse. Bei der Entfernung der Schilddrüse können die akzessorischen Drüsen die Aufgaben der Schilddrüsen zu einem Teil übernehmen und

reagieren auf erhöhte TSH-Ausschüttung, indem sie sich vergrößern und T3 und T4 produzieren ([Rüsse and Sinowatz 1998](#); [La Perle and Capen 2009](#)).

## **2.2 Anatomie der Schilddrüse**

### **2.2.1 Allgemeines**

Die Schilddrüse liegt der Luftröhre kaudal des Kehlkopfes an. Sie bildet beim Menschen, Rind und Schwein ein einheitliches Organ, welches beidseits der Luftröhre jeweils einen Lappen bildet. Diese Lappen sind über einen Isthmus, der ventral der Luftröhre auf Höhe der 3. oder 4. Trachealspange ([Lietz and Böcker 1981](#)) liegt, verbunden. Beim Pferd, den kleinen Wiederkäuern und den Fleischfressern ist der Isthmus bis auf einen bindegewebigen Strang zurückgebildet, beim Vogel fehlt er gänzlich. Es kann also generell von einer linken und einer rechten Schilddrüse gesprochen werden ([Löffler 1974](#)). Die Form eines Schildes - wie der Name vermuten lässt - findet man lediglich bei Mensch und Schwein ([Schmidt and Dahme 2007](#)). Die Schilddrüse des Menschen ist von fester Beschaffenheit, weist eine lobulär gegliederte Schnittfläche auf und besitzt ein grau-rotes bis grau-gelbes, glasig erscheinendes Parenchym ([Lietz and Böcker 1981](#)).

Sowohl Größe als auch Gewicht der Schilddrüse schwanken bezüglich Tierart, Rasse, Alter und Geschlecht. Auch „endogene und exogene Faktoren“ ([Groth 1968](#)), die auf das Tier einwirken, beeinflussen das Organ. Beim Pferd findet man zwei glatte Seitenlappen die dorsolateral der Luftröhre anliegen und braunrot gefärbt sind ([Groth 1968](#); [Nickel, Schummer et al. 2004](#)).

Das mittlere Schilddrüsengewicht des Pferdes beträgt in kropffreien Gebieten im Alter von 3 Jahren zirka 19 g. Im Alter von 3-6 Jahren sind es 23 g, von 6-12 Jahren bereits 32 g. Bei älteren Tieren kann das Schilddrüsengewicht auch wieder auf 19 g sinken. Im Mittel liegt das Schilddrüsengewicht des Pferdes bei 20-35g ([Groth 1968](#); [Nickel, Schummer et al. 2004](#)). Beim neugeborenen Menschen beträgt das Schilddrüsengewicht 1,5-2g, welches in den ersten Monaten nach der Geburt leicht abfällt, um bis zur abgeschlossenen Entwicklung auf etwa 20g anzusteigen ([Hedinger 1975](#)). Die bindegewebige Capsula fibrosa, welche die

Schilddrüse umgibt, unterteilt das Organ durch in die Tiefe ziehende Bindegewebestrabekel in ungleichmäßige Lobuli aus Schilddrüsenfollikeln ([Sinowatz 2000](#)).

### 2.2.2 Gefäßversorgung

Versorgt wird die Schilddrüse durch die Arteriae thyreoideae superior und inferior, welche der Arteria carotis communis entspringen. Es gibt eine stärker ausgeformte A. thyreoidea cranialis und eine schwächere A. thyreoidea caudalis, die vor allem bei Rind und Ziege oft fehlen kann ([Nickel, Schummer et al. 2004](#)).

Bei Pferd, Schwein und Hund wurden eine große Anzahl an Anastomosen und Regulationsvorrichtungen, wie zum Beispiel Venenklappen in Schilddrüsengefäßen nachgewiesen ([Groth 1968](#)). Das venöse Blut fließt über einen Venenplexus der Vv. thyreoideae cranialis und media der Kapsel in die Vena jugularis interna. Außerdem ziehen intraglanduläre Lymphgefäße zur Kapsel, welche nach kranial und kaudal in zervikale und paratracheale Lymphknoten - die Lnn. cervicales profundi - in die Ductus lymphacei tracheales drainiert werden ([Lietz and Böcker 1981](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)). Die Lymphsysteme im Interstitium sind im Allgemeinen kollabiert und haben keinen unmittelbaren Kontakt zum Follikelepithel. Es sind immer Blutgefäße und Bindegewebe zwischengeschaltet ([Groth 1968](#)).

### 2.2.3 Innervation

Die Innervation der Schilddrüse erfolgt durch den Nervus recurrens (Böhme 2004). Die Nerven der Schilddrüse ziehen hauptsächlich aus den Ästen der Nn. laryngei cranialis und caudalis des Vagus und dem Ganglion cervicale craniale. Sie überziehen die gesamte Drüse als Geflecht. Die einzelnen Epithelzellen werden von ihren Ausläufern versorgt ([Kopsch 1936](#); [Nickel, Schummer et al. 2004](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

## **2.3 Histologie**

### **2.3.1 Allgemeines**

Der histologische Aufbau der Schilddrüse umfasst die Capsula fibrosa, welche aus straffem Bindegewebe besteht, die Schilddrüsenläppchen und Schilddrüsenfollikel. Von der bindegewebigen Kapsel strahlen große und kleine Septen in das Innere des Schilddrüsenparenchym und unterteilen das Gewebe in Läppchen (Acini oder Schläuche), die als Zentralkanäle fungieren. In jedem Acinus liegt das eigentliche Schilddrüsengewebe, die Schilddrüsenfollikel. Kollagen und elastische Fasern, die von der Bindegewebskapsel ausgehen, definieren das Stroma der Schilddrüse, welches die einzelnen Follikel umgibt ([Schmidt and Dahme 2007](#)).

### **2.3.2 Follikel und Kolloid der Schilddrüse**

Die Follikel der Schilddrüse treten als Bläschen in Erscheinung, die mit einschichtigem Epithel ausgekleidet sind. Sie enthalten eiweißreiches Kolloid mit der inkretorischen Substanz Thyroglobulin ([Lietz and Böcker 1981](#)). Das Thyroglobulin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 330000. Es bildet die Vorstufe und Speicherform der Schilddrüsenhormone. Bei Bedarf werden aus dem Thyroglobulin die Schilddrüsenhormone T4 und T3 freigesetzt ([Gratzl 2005](#)). Das Kolloid ist eine hyaline Masse, die von den Epithelzellen der Follikel in den Follikelhohlraum sezerniert wird. Es besteht anfangs aus einem dünnflüssigen Sekret, das dann durch Wasserentzug eingedickt wird. Je nach der daraus entstehenden Dichte ist das Kolloid durch verschiedene Farbstoffe unterschiedlich stark anfärbbar ([Borst 1938](#); [Liebich 2004](#)). Abhängig vom Funktionszustand der Schilddrüse besteht die Follikelwand aus flachem, kubischem oder zylindrischem Epithel ([Grau and Walter 1967](#)). Bei flachem Epithel befindet sich die Schilddrüse in einem Ruhezustand, im sogenannten „Stapelzustand“, was die Schilddrüse als „Vorratsdrüse“ auszeichnet. Die Follikelzellen sind bei gesteigerter Sekretion meist zylindrisch, wobei die Zellkerne dann an die Zellbasis rücken.

Manchmal können Spalträume zwischen dem Kolloid und den Epithelzellen auftreten. Dies kann auf Schrumpfungerscheinungen, sowie auf Sekretion oder Resorption des Kolloids (sogenannte Resorptionsvakuolen) zum Zeitpunkt des Todes hinweisen. Auch die

Mobilisierung des Kolloids durch Resorption zu Lebzeiten des Organismus lässt solche randständigen Vakuolen auftreten ([Ribbert 1911](#); [Smollich 1985](#); [Sinowatz 2000](#)).

Der Durchmesser der Follikel beträgt je nach Funktionszustand zwischen 50 und 500µm. Die Follikelepithelzellen beinhalten runde Zellkerne, die im Zytoplasma liegen. In aktiven Follikelzellen sieht man Granula, die im Elektronenmikroskop als Lysosomen identifiziert werden können. Außerdem besitzen die Follikelzellen an ihrer lumenseitigen Oberfläche zahlreiche Mikrovilli. Während der Thyroglobulinbildung ist der Golgiapparat stark ausgeprägt ([Hedinger 1975](#); [Sinowatz 2000](#)).

Die Größenverteilung der Follikel - ausgehend von einer gesunden Schilddrüse - gestaltet sich meist so, dass die kleinen, neugebildeten Follikel im Zentrum zu liegen kommen, während zur Peripherie hin die Follikel immer größer werden. Eine Ausnahme hierzu bildet die Schilddrüse der Pferde in der die großen Bläschen meist im Zentrum angelegt sind, während die Peripherie mikrofollikulär gestaltet ist ([Groth 1968](#)).

### *Gefäße*

Intraepitheliale fenestrierte Kapillaren, perifollikuläre Lymphsinus und Venenplexus, welche im follikelumgebenden Mesenchym angeordnet sind, machen den Stoffaustausch möglich. Dieses dichte Kapillarsystem entspringt den Aa. thyroideae superior und inferior. Das Vorkommen zahlreicher Endigungen von Nervenfasern des autonomen Nervensystems lassen den Schluss zu, dass die Funktion der Schilddrüse auch neuronal beeinflusst wird ([Lietz and Böcker 1981](#); [Liebich 2004](#); [Gratzl 2005](#)).

### **2.3.3 C-Zellen**

Während die Schilddrüse in der Hauptsache die aktiven Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin synthetisiert und im Kolloid speichert, findet man noch ein zweites, abgeschlossenes System in den sogenannten parafollikulären Zellen, welche auch C-Zellen genannt werden.

C-Zellen produzieren das Proteohormon Kalzitinin welches an der Regulation des Kalziumstoffwechsel des Körpers beteiligt ist ([Schmidt and Dahme 2007](#)).

Die C-Zellen befinden sich gewöhnlich zwischen den Follikelepithelien, erreichen jedoch die Follikellichtung nicht ([Böcker 1979](#)). Von den Follikelzellen sind sie dadurch zu unterscheiden, dass sie „größer und heller“ sind ([Sinowatz 2000](#)). Früher wurden sie deshalb dem „Helle-Zellen-System“ ([Groth 1968](#)) zugeordnet, da die genaue Funktion dieser parafollikulären Zellen nicht näher bekannt war.

Der sicherste Nachweis der C-Zellen gelingt durch immunhistochemische Methoden mit Antikörpern gegen Kalzitinin oder durch elektronenmikroskopische Untersuchungen ([Hedinger 1975](#)). Elektronenmikroskopisch kann man „ein parallel geschichtetes Ergastoplasma mit schmalen Zisternen“ ([Lietz and Böcker 1981](#)) entdecken, welche das Kalzitinin produzieren. Die C-Zellen sind Teil des APUD-Systems (amine precursor uptake and decarboxylation) nach Pearse ([Lietz and Böcker 1981](#)).

Zusammengefasst kann also gesagt werden, dass das „Organon“ der Schilddrüse aus follikulären Zellen, den Thyreozyten, sowie aus den parafollikulären Zellen, den C-Zellen, besteht.

## **2.4 Physiologie und Biochemie der Schilddrüse**

### **2.4.1 Allgemeines**

Die Synthese der Schilddrüsenhormone ist sowohl für den menschlichen, als auch für den tierischen Organismus von herausragender Bedeutung. Sie ermöglicht körperliches Wachstum und steuert wichtige Stoffwechselvorgänge.

Bei Fröschen, zum Beispiel, löst das Schilddrüsenhormon Thyroxin die Metamorphose der Kaulquappe zum adulten Frosch aus ([Campbell and Reece 2006](#)).

### **2.4.2 Hormone der Schilddrüse**

Die wichtigsten in der Schilddrüse gebildeten Hormone sind Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3). T3 ist etwa dreimal wirksamer als T4.

Ein großer Teil des T3 entsteht in extrathyreoidalem Gewebe, wie Leber und Niere, durch Monodejodierung von T4 durch eine Dejodinase ([Petrides 2007](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

Thyroxin und teilweise auch Trijodthyronin werden in den Follikelepithelzellen gebildet und im Kolloid der Follikel gespeichert.

Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone erfolgt an den Mikrovilli des Schilddrüsenepithels in mehreren Schritten. Zunächst wird aktiv durch einen Natrium-Jodid-Transportmechanismus Jodid in die Schilddrüse aufgenommen und dort angereichert, wobei in den Epithelzellen das aufgenommene Jodid zu Jod mittels einer Thyreoperoxidase und Wasserstoffperoxid oxidiert wird. Nun lagert sich das Jod an die im Kolloid enthaltenen Tyrosinreste des Thyroglobulins an, wodurch Jodthyrosin entsteht. Daraufhin wird durch Kondensation von zwei Di-Jodthyrosin-Resten Thyroxin (T4 oder Tetra-Jod-L-Thyronin) gebildet. Trijodthyronin(T3) entsteht durch die Kondensation eines Monojodthyrosinrests und eines Di-Jodthyrosin-Rests. T3 und T4 werden in dieser an Thyreoglobulin gebunden Form in den Follikeln gespeichert ([Lietz and Böcker 1981](#); [Gratzl 2005](#)). Die Abgabe von T3 und T4 in das Blut erfolgt schließlich nach Endozytose des gebundenen T3/T4 und intrazellulärer proteolytischer Spaltung mittels lysosomaler Enzyme ([Wittke 1972](#); [Möstl 2005](#); [Siegenthaler 2006](#)). Thyroglobulin als wichtigster Bestandteil des Schilddrüsenkolloids wird in den Ribosomen der Thyreozythen gebildet. Im rauen endoplasmatischen Retikulum der Follikelepithelzelle wird die Vorstufe des Glykoproteins Thyroglobulin synthetisiert und modifiziert. Über Exozytose wird es über das Follikelepithel in das Follikellumen apikal sezerniert, nachdem es den Golgi-Apparat passiert ([Lietz and Böcker 1981](#); [Gratzl 2005](#)).

### **2.4.3 Regulation der Schilddrüse**

Die Funktion der Schilddrüse wird durch TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) aus der Adenohypophyse gesteuert. Die Funktion der Hypophyse ist diesbezüglich dem „Thyreotropin-releasing factor“ (TRF) aus dem Hypothalamus unterworfen ([Hedinger 1975](#)).

Die Ausschüttung von T4 und T3 ist also abhängig von der sogenannten Thyroliberin(TRH)-Thyrotropin(TSH)-Achse. Durch Bindung von TSH an TSH-Rezeptoren an der Epithelzellmembran des Follikelepithels wird die Synthese von T4 und T3 angeregt. Die Epithelzellen der Schilddrüse nehmen durch Endozytose Thyroglobulin auf. Die

entstandenen endozytotischen Follikel fusionieren mit Lysosomen, wodurch die Peptidbindung zwischen den jodierten Tyrosinresten und dem Thyroglobulin hydrolysiert und dadurch gespalten werden kann. Aus diesem Prozess entsteht vor allem T<sub>3</sub>, während T<sub>4</sub> bereits in den Follikeln durch Proteasen, die in den Follikelepithelzellen gebildet werden, vom Thyroglobulin abgespalten wird. Daraufhin werden die so erzeugten Schilddrüsenhormone auf basolateraler Seite der Zellen in das umliegende Kapillarsystem abgegeben. Doch nicht nur die Freisetzung der Schilddrüsenhormone wird durch TSH stimuliert, sondern auch die Neusynthese von Thyroglobulin in den Follikelzellen ([Silbernagl and Despopoulos 2001](#); [Gratzl 2005](#); [Welsch and Sobotta 2006](#)).

Bei Mangel an Schilddrüsenhormonen im Körper reagiert die Hypophyse mit erhöhter TSH-Sekretion, was wiederum die Schilddrüse zu vermehrter Leistung anregt. Bei einem Überangebot von Schilddrüsenhormonen hingegen verringert sich die thyreotrope Aktivität der Hypophyse. Eine gewisse Unabhängigkeit der Schilddrüse wurde festgestellt, als man in einem Versuch die Hypophyse entfernte und sah, dass die Hormonsekretion der Schilddrüse nicht wie erwartet stagnierte, sondern nur verlangsamt ablief ([Groth 1968](#)). Dennoch kann man von einem Rückkopplungs- oder Feedback-Mechanismus des Hypophysen-Schilddrüsen-Systems sprechen ([Böcker 1979](#)).

#### **2.4.4 Wirkung und Abbau der Schilddrüsenhormone**

Die Schilddrüse reguliert durch Sekretion ihrer Hormone sämtliche Stoffwechselprozesse des Körpers und lässt somit den Körper auf erhöhte Umsätze, wie Wachstum, Wärmeproduktion bei geringer Außentemperatur, Woll- und Federwachstum, Erythropoese, etc. reagieren ([Lietz and Böcker 1981](#)). In diesen Fällen gibt die Schilddrüse durch Proteolyse des Thyreoglobulins T<sub>4</sub> und in geringeren Mengen T<sub>3</sub> über Kapillaren an das Blutsystem ab. Dieser Mechanismus wird durch TSH an der Follikelepithelzelle stimuliert. Da die Schilddrüsenhormone nur schlecht wasserlöslich sind, werden sie im Plasma an Trägerproteine gebunden transportiert. Als Plasmaproteine dienen hauptsächlich Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), daneben auch Thyroxin-bindendes Präalbumin, Albumin und Apolipoproteine ([Gratzl 2005](#); [Möstl 2005](#); [Siegenthaler 2006](#); [Petrides 2007](#)).



Ein weiterer Effekt der Proteolyse des Thyreoglobulins ist die Freisetzung von Mono- und Dijodtyrosin, die durch Dejodasen in Aminosäuren und freies Jod gespalten werden. Das bei diesem Abbauprozess freiwerdende Jod wird von der Follikelzelle benötigt, um Jodthyreoglobulin für die Neubildung von Schilddrüsenhormonen zu synthetisieren ([Lietz and Böcker 1981](#); [Petrides 2007](#)). Ein geringer Teil der Schilddrüsenhormone wird durch Bindung an Schwefelsäure oder Glucuronat über die Niere ausgeschieden und somit nicht mehr zur Neusynthese verwendet ([Möstl 2005](#)).

#### **2.4.5 Physiologie der C-Zellen**

Einen wichtigen Regulationsmechanismus für den Körper bilden die Kalzitoning-produzierenden C-Zellen der Schilddrüse.

Sie sind zwischen den Schilddrüsenfollikeln angeordnet und werden daher auch parafollikuläre Zellen genannt. Die C-Zellen bilden ein von der Hypophyse unabhängiges System. Das von ihnen gebildete Kalzitoning ist ein Polypeptid und reguliert antagonistisch zum Parathormon den Kalziumstoffwechsel ([Liebich 2004](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

Die C-Zellen besitzen Kalzium-Sensoren, welche auf Hypo- und Hyperkalzämie im Blut reagieren. Bei Hyperkalzämie wird die Synthese von Kalzitoning stimuliert, wobei es die Osteoklastentätigkeit, die durch das Parathormon angeregt wird, hemmt. Dies führt zum Einbau von Kalzium in den Knochen. Auch einige gastrointestinale Hormone regen die Kalzitoning-Ausschüttung an ([Silbernagl and Despopoulos 2001](#)).

Außerdem hemmt Kalzitoning die Kalzium- und Phosphatrückresorption aus Niere und Darm ([Möstl 2005](#); [Welsch and Sobotta 2006](#)).

### **2.5 Pathologie**

#### **2.5.1 Postmortale Veränderungen**

Nach dem Tode des Organismus beginnt eine rasche Veränderung im histologischen Schnittbild der Schilddrüse erkennbar zu werden. Zuerst fällt eine früh auftretende Autolyse des Organs auf. Die Epithelzellen der Schilddrüse desquamieren, wodurch einzelne Zellen

und Zellstränge im Follikellumen aufgefunden werden und die Zellkerne der Follikelepithelzellen schrumpfen. Im frischen Gewebe ist eine basophile Färbung des Kolloids zu erwarten, während es sich im autolytischen Gewebe eosinophil verhält. Bei der Azanfärbung nimmt das Stapelkolloid der frischen Drüse eine rote Färbung an, nach dem Tod hingegen eine bläuliche ([Groth 1968](#); [Dämmrich 1991](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

### 2.5.2 Missbildungen

Agnesien, Aplasien und Hyperplasien des Schilddrüsengewebes treten bei Tieren selten auf. Kongenitale Hypoplasien, Aplasien oder Agnesien verursachen bei Mensch und Tier das Bild der kongenitalen Hypothyreose und sind gekennzeichnet durch Myxödems und/oder Kretinismus. Kretinismus tritt vor allem bei jungen Tieren auf und ist gekennzeichnet durch Zwergwuchs und mentale Retardation ([Groth 1968](#); [Mendelsohn 1988](#)).

Varianten der Schilddrüsenform treten häufig auf, fallen aber funktionell nicht ins Gewicht.

Ein unvollständiger Deszensus mit daraus resultierender Dystopie kann eine Funktionsminderung der Schilddrüse zur Folge haben. Im Falle von Zungengrundschilddrüsen zum Beispiel kann das Bild einer Athyreose auftreten wohingegen Athyreosen in Folge gestörter Schilddrüsenentwicklung (Agnesie/Aplasie) selten vorkommen.

Bei Fleischfressern können häufiger als bei anderen Haussäugetieren die bereits oben besprochenen akzessorischen Schilddrüsen auftreten. Sie können in jedem Organ, das während der Entwicklungsphase mit der Schilddrüse Kontakt hatte, zu liegen kommen. Bei Hund und Katze zum Beispiel finden sie sich vor allem an Zunge, Luftröhre und im Mediastinum. Sie wirken und reagieren wie das normale Schilddrüsengewebe ([Groth 1968](#); [Dämmrich 1991](#)). Vor allem bei retrosternalen Umfangsvermehrungen ist an zu tief verlagerte Schilddrüsen zu denken.

Die Struma ovarica hingegen ist kein Beispiel einer Dystopie, sondern eine Wucherung von Schilddrüsengewebe in Form eines Teratoms der Eierstöcke ([Groth 1968](#); [Zollinger 1968](#); [Hedinger 1975](#); [Böcker 1979](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

### 2.5.3 Zysten

Zystische Veränderungen von Schilddrüsenanteilen treten meist im Bereich des Ductus thyreoglossus auf und können bei Hunden und Schweinen aufgefunden werden. Sie entstehen aus verstreuten Anlagen während der Entwicklung der Schilddrüse ([Zollinger 1968](#); [Capen 2007](#); [La Perle and Capen 2009](#)).

Die Zysten sitzen im Bereich des Halses und bilden dort nicht selten fluktuierende Massen. Außerdem können die Zysten rupturieren und Fisteln nach außen entstehen lassen. Die Auskleidung der Zysten des Ductus thyreoglossus besteht aus Zylinder- oder Flimmerepithel ([Schmidt and Dahme 2007](#); [La Perle and Capen 2009](#)).

Auch aus dystopischen Branchialgewebe können Zysten entstehen. Sie sind im Gegensatz zu denen des Ductus thyreoglossus mit mehrschichtigem Epithel ausgekleidet und kommen vor allem beim Schaf vor. Bei Hund und Katze werden Zysten beobachtet, die sich aus dem Ultimobranchialkörper, aus dem die C-Zellen entstehen, entwickeln.

Meist haben auch regressive Veränderungen, die zum Beispiel in stark vergrößerten Schilddrüsen auftreten, die Ausbildung von Zysten zur Folge. Auch durch Dilatation der Follikel, welche viele Ursachen hat, können zystische Hohlräume entstehen ([Groth 1968](#); [Hedinger 1975](#)).

### 2.5.4 Stoffwechselstörungen

#### 2.5.4.1 Pigmentablagerungen

Vor allem in den Schilddrüsen älterer Tiere können häufig Ablagerungen von unterschiedlichen Pigmenten beobachtet werden.

Lipofuszin fällt nach Untersuchungen von Dalefield et al.(1994) als Ergebnis des lysosomalen Katabolismus an und stellt somit keine eigentliche Abfalls substanz dar. Lipofuszin tritt histologisch meistens in Form von gelblich-braunen Tropfen oder Körnchen im Zytoplasma verschiedener Gewebe wie Nerven, Muskel, Niere oder der Schilddrüse auf ([Dalefield, Palmer et al. 1994](#)). Diese Tropfen können konfluieren, das gesamte Zytoplasma ausfüllen und ins Follikellumen der Schilddrüse übertreten. Bei Pferden kommt es schon sehr frühzeitig (in den ersten Lebensjahren) zur Ausbildung von Lipofuszineinlagerungen in die

Schilddrüse ([Groth 1968](#); [Dalefield, Palmer et al. 1994](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)). Nach etwa dem 5. Lebensjahr unterscheidet sich die Anzahl und Form der auftretenden Lipofuzineinlagerungen beträchtlich und ist dem Alter der Pferde nicht mehr direkt zuzuordnen ([Dalefield, Palmer et al. 1994](#)). Seltener finden sich Hämosiderinablagerungen im apikalen Teil der Epithelzellen. Es handelt sich meist um phagozytiertes Material und wird häufig nach Blutungen angetroffen. Die Ablagerungen treten histologisch in Form von feinen dunklen Körnchen in Erscheinung ([Groth 1968](#); [Böcker, Klöppel et al. 1997](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

#### **2.5.4.2 Kalkablagerungen**

Kalkablagerungen treten meist im Kolloid der Follikel auf. Sie sind unabhängig von der Kalzium- oder Phosphatkonzentration des Blutes oder dem Auftreten von Krankheiten. Auch die Schilddrüsenfunktion wird durch ihre Präsenz gewöhnlich nicht beeinträchtigt, auch wenn es mehrere Follikel betreffen sollte. Auch in Hämorrhagien und Nekrosen sind Kalkablagerungen anzutreffen. Vor allem ältere Tiere neigen zu Verkalkungen im Kolloid. Diese Art der Verkalkung ist nicht mit den Psammomen (benannt durch Virchow) zu verwechseln, die als regressive Veränderung mit Kalkeinlagerungen innerhalb eines Tumors vorkommen, wie zum Beispiel bei papillären Schilddrüsenkarzinomen. Psammos oder altgriechisch „η ψαμμος“ oder „η ψαμμος“ bedeutet Sand oder Staub, weswegen Tumoren mit Psammomkörpern auch als Sandgeschwulst bezeichnet wurden ([Benseler and Authenrieth 1882](#); [Ribbert 1911](#); [Capen 2007](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

#### **2.5.4.3 Amyloidablagerungen**

Amyloid besteht aus einem sich extrazellulär ablagernden Glykoproteinkomplex. Es gibt verschiedene Formen der Amyloidablagerung. In der Schilddrüse treten vor allem das Amyloid-vom AS-Typ bei alten Tieren, vom AE-Typ in C-Zellkarzinomen und Amyloid vom AA-Typ - die generalisierte Form der Amyloidose auf ([Kennedy, Thomson et al. 1974](#); [Pschyrembel 1998](#)).

Amyloid zeichnet sich durch eine spezielle Farbreaktion bei der Behandlung des Organs mit Jod (Lugolsche Lösung) aus, wobei Amyloid einen tiefbraunen Farbton annimmt, der bei Zusatz von Schwefelsäure in einen Blauton übergeht. Diese Reaktion ist auch bei Jodzusatz zu Stärke (gr. *amylum*) zu beobachten. Aus diesem Grund bezeichnet Virchow diese Substanz

als „amyloid“ (stärkeähnlich). Das altgriechische Wort „το αμυλον“, welche Stärke oder Mehl bedeutet, wird zu diesem Zweck entlehnt ([Ribbert 1911](#); [Gemoll 1997](#)).

Amyloid lagert sich schollig außerhalb der Zellen in das Interstitium ein. Bevorzugt befällt es kleine Gefäße und Kapillaren, aber auch bindegewebige Strukturen in Milz, Nieren, Leber, Lymphdrüsen und Schilddrüse. Als Ursache dieser systemischen Amyloidose (AA-Typ) werden chronische Erkrankungen gesehen, welche kachektische Zustände des Körpers hervorrufen. Die befallenen Organe sind vergrößert und induriert. Die Schnittfläche der betroffenen Organe erscheint aufgrund der mangelnden Durchblutung durch die Amyloidablagerung transparent und glänzend wie Speck oder Wachs.

Bei hochgradigem Auftreten beeinflusst die Amyloidose die Funktion der Organe beträchtlich. In der Schilddrüse zum Beispiel kann das Interstitium durch die Einlagerungen derart verbreitert sein, dass es zu Obliterationen der Follikel führen kann. Makroskopisch fällt auch hier eine Vergrößerung und Verhärtung des Organs auf. Häufig erreicht der Grad der Einlagerung jedoch nicht die Grenze, dass die Schilddrüsenfunktion sichtlich beeinträchtigt werden würde. Selten wird dieses Phänomen bei Hunden, Katzen und Schafen, gelegentlich auch bei anderen Tieren, beobachtet. Letztlich kann diese degenerative Erkrankung, aufgrund gestörter Blutversorgung, die Atrophie und Verfettung der betroffenen Parenchyme bewirken ([Schmaus 1910](#); [Ribbert and Hamperl 1939](#); [Groth 1968](#); [Capen 2007](#)).

### **2.5.5 Atrophien**

Eine regressive Veränderung der Schilddrüse in Form von Atrophie kann unterschiedliche Ursachen haben. Primär entsteht eine Atrophie durch das Alter des Organismus. Dies ist ein physiologischer Vorgang. Sekundär kann sich eine Atrophie durch äußere Einflüsse wie Hunger, chronischen Stress, Fehlen von TSH aus der Hypophyse, Kompressionen oder Durchblutungsstörungen entwickeln ([Zollinger 1968](#)).

### 2.5.5.1 Altersatrophie

Je älter ein Organismus wird, desto mehr werden die Aktivitäten des Stoffwechsels reduziert. So ist auch in der Schilddrüse des Pferdes ab dem 12. Lebensjahr eine verminderte Leistung zu beobachten. Dies tritt unter anderem in Form von abgeflachten Follikelepithelien und mit Stapelkolloid gefüllten Follikeln in Erscheinung. Auch werden die Follikeldurchmesser im Alter immer kleiner. Durch das Abfallen des Schilddrüsenstoffwechsels atrophiert die Drüse schließlich ([Groth 1968](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)). Der bindegewebige Anteil der Schilddrüse kann in einigen Fällen im Alter zunehmen, was vor allem bei Pferd, Schaf und Hund beobachtet wird. Auch Fetteinlagerungen (Lipomatose) nehmen im Alter zu ([Groth 1968](#); [Hedinger 1974](#); [Hedinger 1975](#)).

### 2.5.5.2 Idiopathische follikuläre Atrophie

Bei der idiopathischen follikulären Atrophie kommt es zur Degeneration des Follikelepithels und zur Zerstörung der Follikel. In schweren Fällen wird das Schilddrüsenparenchym durch Fettgewebe ersetzt, was durch eine Entzündungsreaktion eingeleitet wird. Das Organ erscheint kleiner und heller. Betroffene Bereiche beinhalten oft kleine Follikel, die mit wenig Kolloid gefüllt sind. Das Follikelepithel besteht hier meist aus hochprismatischen Zellen. Vor allem bei Hunden mit hochgradigen Hypothyreosen, deren Schilddrüsenhormonkonzentration im Blut gering ist, findet sich eine fortgeschrittene Follikelatrophie ([Capen 2007](#); [La Perle and Capen 2009](#)).

### 2.5.6 Kreislaufstörungen

Kreislaufbedingte Störungen der Schilddrüse treten in Form von Hyperämien auf. Stauungshyperämien können durch eine Kompression der Halsvenen –zum Beispiel durch ein zu fest sitzendes Halsband beim Hund- verursacht werden. Doch auch Herzfehler und venöse Tromben können dieses Bild auslösen. Plötzlicher Herztod bei Schweinen oder der Narkosetod gehen meist einher mit einer venösen Hyperämie, stark erweiterten Kapillargefäßen, interstitiellen Ödemen, aber auch Diapedesis- und Rhexisblutungen, oft kombiniert mit Kolloidausschwemmung und einer Hypertrophie der Epithelzellen. Im histologischen Bild ist hier oft ein Follikelkollaps zu erkennen. Durch ödembedingte Verbreiterung des Interstitiums werden außerdem die Follikel komprimiert und zu

unregelmäßigen Formen verschoben. Der Follikelkollaps kommt durch subepitheliale Flüssigkeitsansammlungen zustande, welche das Follikelepithel abheben und in das Lumen der Follikel verlagern. Dieses Phänomen ist sowohl beim Herztod, als auch beim Rotlauf der Schweine zu sehen. In einem Versuch gelingt es durch Abbinden der Jugularvenen diesen Follikelkollaps experimentell herzustellen ([Groth 1968](#)). In älteren Lehrbüchern wird im Zusammenhang mit Stauungshyperämien von der „Struma vasculosa“ gesprochen, einer of beträchtlichen Volumenzunahme, die bei andauernder Blutüberfüllung der Schilddrüse entstehen kann und häufig mit anderen Stumaformen kombiniert vorkommt.

Blutungen in den Follikeln können im Rahmen einer Stauungshyperämie, bei Entzündungen, nach Traumen oder in regressiv veränderten vergrößerten Schilddrüsen beobachtet werden. Nach Blutungen können Eisenablagerungen in den Follikelepithelzellen entstehen ([Gierke 1909](#); [Groth 1968](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

### 2.5.7 Entzündungen

Entzündungen der Schilddrüse kommen beim Tier selten vor. Bei Hunden können durch äußere Einwirkungen wie Bissverletzungen, Halsbandkompression oder Unfallverletzungen Schilddrüsenentzündungen entstehen. Meistens handelt es sich dann um eitrig-nekrotisierende oder jauchige Thyreoditiden. Beim Pferd kann sich indirekt eine Schilddrüsenentzündung durch Infektion durch einen Druseabszess entwickeln. Bei dieser Form der akuten Entzündung ist die Schilddrüse hyperämisch und Leukozyten und Erythrozyten treten sowohl im verbreiterten Interstitium, als auch in den Follikeln auf. Die Schilddrüse befindet sich zu dieser Zeit in einem aktiven Zustand, was sich durch reichliche Ausschüttung von Kolloid manifestiert. Druseabszesse können sowohl durch die Haut nach außen, als auch in die Trachea fisteln ([Groth 1968](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

In einigen Fällen gehen die akuten Entzündungen in chronische über, was in der Schilddrüse zur Atrophie von Follikeln und zur bindegewebigen Durchsetzung des Organs führen kann ([Groth 1968](#)).

Eine Form der chronischen Thyreoditis bei Tieren stellt die lymphozytäre Thyreoditis dar. Sie wird bei Hunden, Hühnern, Primaten, Büffeln und Ratten gefunden. Vergleichbar ist sie mit der Hashimoto-Krankheit des Menschen, einer erblich bedingten Autoimmunerkrankung ([La](#)

[Perle and Capen 2009](#)). Sowohl beim Hund, als auch beim Menschen scheint die lymphozytäre Thyreoditis durch Autoantikörper ausgelöst zu werden ([La Perle and Capen 2009](#)). Die Antikörper richten sich meist gegen Thyroglobulin und finden sich vor allem bei Hunden mit Hypothyreose. Im histologischen Schnittbild sind multifokale oder diffuse Lymphozyteninfiltrate, sowie Plasmazellen und Makrophagen im Interstitium zu finden ([Riede, Saeger et al. 1995](#); [Capen 2007](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)). Weiterhin kommt es zum Abbau von Drüsengewebe und zum Auftreten von lymphfollikelähnlichen Proliferationsfeldern. Auch Hyperplasien von parafollikulären C-Zellen werden beobachtet. Letztendlich entsteht durch die Entzündungsprozesse eine fibrosierte, athyreote Schilddrüse ([Schmidt and Dahme 2007](#)). Dieser letzte Schritt ähnelt der chronisch-atrophischen Form der Thyreoditis (fibröse Atrophie) des Menschen ([Riede, Saeger et al. 1995](#)). Chronische Schilddrüsenentzündungen wie z.B die Thyreoiditis nach De Quervain oder Riedel werden beim Tier nicht beobachtet ([Groth 1968](#)).

## **2.5.8 Regeneration und Hyperplasie**

### **2.5.8.1 Regeneration**

Die Schilddrüse verfügt über ein hervorragendes Regenerationsvermögen ([Groth 1968](#)) und steht in direkter Beziehung zur Regulation durch das Hypothalamus- Hypophysen- System. Bei der Entfernung eines Drüsenanteiles erfolgt eine kompensatorische Hyperplasie des übriggebliebenen Schilddrüsenparenchyms. Dies wird durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus eingeleitet, bei dem die Hormone TRF und TSH aus Hypothalamus und Hypophyse eine Rolle spielen und so lange fortgeführt, bis eine normale Hormonproduktion gewährleistet ist ([Groth 1968](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

### **2.5.8.2 Hyperplasie**

Die Bedeutung des Wortes „Hyperplasie“ lässt sich von der griechischen Präposition „υπερ“, was in diesem Zusammenhang so viel bedeutet, wie „übermäßig“ und dem Verb „πλαττω“, welches übersetzt „bilden“ oder „formen“ heißt ([Gemoll 1997](#)). Die Hyperplasie ist demnach eine „übermäßige Form“ oder Anbildung. In der Schilddrüse kommen Hyperplasien des Parenchyms häufig vor. Sie fungieren als kompensatorische Zubildungen vor allem bei



Thyroxinmangelzuständen, um den euthyreoten Zustand der Schilddrüse aufrecht zu erhalten ([Groth 1968](#)). Bei einem Mangel an Jod oder jodabhängigen Hormonen werden zwei Arten der Proliferation durch die hypophysenabhängige Produktion von TSH angeregt. Zum einen die adenomatöse Solidifikation, zum anderen die papillomatöse Solidifikation. Bei der adenomatösen Form bilden sich durch Knospung und Abschnürung des Epithels zahlreiche Mikrofollikel, welche mit kubischen oder zylindrischen Epithel ausgekleidet sind. Diese bilden Jodhormone und Kolloid. Die papillomatöse Solidifikation beschreibt eine fortgeschrittene Durchsetzung des Follikellumens mit septenartigen Epithelfalten. Hierbei bilden sich kleine Zellanhäufungen, die Epithelfalten in das Innere des Follikellumens aussenden. Dies kann so weit gehen, bis das gesamte Follikellumen septen- oder baumartig durchsetzt ist ([Groth 1968](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)). Geht die Hyperplasie einher mit einer nichtentzündlichen, aber wahrnehmbaren Vergrößerung der Schilddrüse, spricht man von einer Struma oder einem Kropf ([Groth 1968](#); [Riede, Saeger et al. 1995](#)).

### **2.5.9 Struma**

Beim Haustier werden alle Arten der Kropfentwicklung von der Wirkung des Hypophysenhormons TSH beeinflusst. Hierbei entstehen zunächst hauptsächlich gutartige Formen der Hyperplasie, sogenannte Strumae benignae, die in bösartige Wucherungen (Strumae malignae) übergehen können. Ursachen der Strumen sind vor allem exogener Natur. Jodmangel, strumigene Substanzen oder Hormonsynthesedefekte sind hierfür an erster Stelle zu nennen ([Groth 1968](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

#### **2.5.9.1 Einteilung der Strumen**

Abhängig von Hormonbildung der Schilddrüse und dem Hormonbedarf des Körpers unterscheidet man funktionell die hyperthyreote, euthyreote und hypothyreote Struma ([Groth 1968](#)).

Geographisch werden die Strumaformen in endemische und sporadische Struma eingeteilt. Morphologisch unterscheidet man grob zwischen diffusen und knotigen Strumen ([Schmidt and Dahme 2007](#)).

### *Euthyreote Struma*

Diese Form tritt vor allem als Folge eines absoluten oder relativen Jodmangels auf. Endemisch wird sie in Jodmangelgebieten (z.B. Alpen) angetroffen. Beim Menschen spielen ebenso veränderte endokrine Aktivitäten infolge von Gravidität, Klimakterium oder Pubertät eine wichtige Rolle, da hier meist ein Mehrbedarf an jodabhängigen Schilddrüsenhormonen besteht. Auch thyreostatische Substanzen, wie Goitrin, welches in Raps und Kohl vorhanden ist, können Strumen solcher Art hervorrufen. Sie gilt sowohl bei Menschen, als auch bei Tieren als die am häufigsten auftretende endokrine Erkrankung ([Riede, Saeger et al. 1995](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

Die endemische Struma ist anfangs durch die diffuse Vergrößerung des Parenchyms gekennzeichnet. Dies begründet sich durch die vom Jodmangel induzierte vermehrte TSH-Sekretion, welche kompensatorisch zu einer Hyperplasie mit einhergehender Funktionssteigerung der Schilddrüse führt (Riede 1989). Da die Proliferation der Follikel meist nicht gleichmäßig ist, können bei längerer Krankheitsdauer stärker proliferierte Herde auftreten, die makroskopisch als Knötchen in Erscheinung treten. Häufig liegen jedoch Proliferationsformen vom knotigen und diffusen Typ vor, weswegen von einer Struma parenchymatosa nodosa gesprochen werden kann ([Hedinger 1975](#)).

### *Hypothyreote Struma*

Diese Strumaform geht mit einer Hypothyreose einher, die meist durch einen kongenitalen Enzymdefekt ausgelöst wird. Dieser erschwert es der Schilddrüse, Jod zu speichern und in Schilddrüsenhormone umzusetzen. Außerdem kann eine Hypothyreose durch Aplasie, Hypoplasie oder Atrophie des Schilddrüsengewebes entstehen. Auch Tumore oder Röntgenbestrahlung, sowie Vergiftungen mit Thioharnstoffen können eine Hypothyreose herbeiführen ([Riede, Saeger et al. 1995](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen primärer und sekundärer Hypothyreose. Ein funktioneller Parenchymdefekt meist durch Gewebsdestruktion herbeigeführt oder kongenitale Entwicklungsstörungen, die eine ungenügende Schilddrüsenparenchymmenge zur Folge haben, sind die Hauptgründe der primären Hypothyreose. Sekundäre Hypothyreosen

entstehen meist als Folge der fehlenden Stimulation von Seiten des hypothalamisch-hypophysären Systems wie sie beim Vorliegen von Hypophysenvorderlappennekrosen, -adenomen oder -entzündungen auftritt. Hieraus entsteht eine verminderte Stimulation der Hormone TRF und TSH.

Diese Formen der Hypothyreose müssen nicht zwingend mit einer Struma einhergehen, sollten also von der Unterfunktion der Schilddrüse *mit* Organhypertrophie abgegrenzt werden ([Lietz and Böcker 1981](#)).

### *Hyperthyreote Struma*

Hyperthyreosen sind in der Regel gekennzeichnet durch eine Umfangsvermehrung der Schilddrüse. Beim Menschen ist die hyperthyreote Struma *ohne* endokrine Ophthalmopathie von der hyperthyreoten Struma *mit* einer solchen zu unterscheiden. Letztere ist bei Mensch und Tier als sogenannte Struma basedowiana oder Morbus Basedow zu beobachten. Sie ist durch die *Merseburger Trias* gekennzeichnet, welche mit *Tachykardie*, *Struma* und *Exophthalmus* einhergeht. Die Basedowsche Krankheit wird bei Pferden, Hunden, Schafen und Wildkaninchen (hier als sogenannte Schreckbasedow) beobachtet ([Riede, Saeger et al. 1995](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

### **2.5.9.2 Morphologie der Strumen**

Vereinfacht lassen sich folgende Formen der Strumen nach ihrer Morphologie unterscheiden ([Lietz and Böcker 1981](#)):

- Parenchymkropf (Struma parenchymatosa diffusa)
- Kolloidkropf (Struma colloides diffusa)
- Knotenkropf (Struma parenchymatosa nodosa)
- Struma colloides nodosa

#### *Struma parenchymatosa diffusa*

Diese Strumaform tritt vor allem während des Wachstums auf. Das Parenchym der Schilddrüse ist hierbei gleichmäßig vergrößert und erinnert an das physiologische Ausgangsgewebe. Die Schilddrüse verhält sich meist euthyreot. Mikroskopisch sind meist mikrofollikuläre Strukturen zu beobachten mit wenig oder keinem Kolloid. Die Epithelien variieren je nach Funktionszustand von kubischer bis zylindrischer Ausformung. Bei Aktivitätssteigerung wölbt sich das Epithel papillenförmig als sogenanntes Sandersonsches Polster in das Follikellumen. Histologisch findet man nun trabekuläre bis tubuläre Strukturen. Bei vermehrtem Auftreten von tubulären Strukturen ist ein Übergang vom Parenchymkropf hin zum Kolloidkropf zu erwarten ([Pallaske 1955](#); [Hedinger 1974](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

### *Struma colloides diffusa*

Vor allem bei jungen Hunden- meist Boxern und Foxterriern- ist diese Strumaform häufig anzutreffen ([Pallaske 1955](#)). Die kolloidale Form der Struma stellt eine Involutionsphase der oben genannten Str. parenchymatosa diffusa dar und kann sowohl bei jungen, als auch bei alten Tieren vorkommen. Beim älteren Tier entsteht sie vor allem durch die Senkung des Bedarfes an Schilddrüsenhormonen und bei jüngeren Tieren nach Verschwinden der kropfauslösenden Faktoren.

Makroskopisch erscheint die Schilddrüse beidseits diffus vergrößert, jedoch heller als bei einer diffusen Hyperplasie. Dies liegt an der verminderten Durchblutung und dem erhöhten Kolloidgehalt der Schilddrüse. Histologisch ist die diffuse Kolloidstruma durch das Auftreten von meist großen, kolloidhaltigen Follikeln gekennzeichnet. Auch papilläre Strukturen können in den Follikeln gefunden werden ([Hedinger 1974](#)). Die Endozytose des Kolloids ist als Folge verminderter TSH-Ausschüttung reduziert und Follikelzellen erscheinen abgeflacht. Durch die Kolloidanhäufung in den Follikeln kann es zu Druckatrophien der Epithelzellen und zerreißen der interfollikulären Septen kommen, die fimbrienartig ins Follikellumen ragen und somit neue Hohlräume bilden ([Pallaske 1955](#); [Capen 2007](#); [La Perle and Capen 2009](#)).

### *Struma parenchymatosa nodosa und colloides nodosa (Knotenkröpf)*

Aus der St. colloides diffusa kann bei erneutem Auftreten eines strumaauslösenden Faktors eine St parenchymatosa nodosa entstehen. Die Entwicklung von der diffusen parenchymatösen Struma bis hierhin kann Jahre dauern ([Lietz and Böcker 1981](#)). Bei alten Pferden, Katzen und Hunden kommt sie in Form von meist multifokalen Hyperplasien, die durch wenig scharfe Begrenzung charakterisiert sind, vor. Die Entwicklung von Schilddrüsenadenomen wird bei alten Katzen mit multinodulärer Struma und Hyperthyreose häufig beobachtet ([Pallaske 1955](#); [La Perle and Capen 2009](#)). Histologisch können sowohl die parenchymatöse, als auch die kolloide Form der Knotenstruma abgegrenzt werden. Vorwiegend bei älteren Pferden und Hunden ist die Struma parenchymatosa nodosa in Form von stecknadel- bis faustgroßen Knoten zu beobachten. Histologisch sind bei der Struma parenchymatosa nodosa solide Zellstränge (Struma parenchymatosa nodosa trabecularis), verzweigte Zellschläuche (Struma parenchymatosa nodosa tubularis) und mikrofollikuläre Gebilde (Struma parenchymatosa nodosa multifollicularis) zu unterscheiden ([Schmidt and Dahme 2007](#)). Die Struma colloides nodosa zeigt meist aufgeblähte, mit Kolloid gefüllte Follikel. Hinsichtlich der Ausprägung des Epithels sind zwei Formen unterscheidbar. Zum einen die sogenannte Struma nodosa macrofollicularis simplex, die aus großen Follikeln mit flachem Epithel besteht, zum anderen die Struma colloides nodosa macrofollicularis papillifera, bei der das Epithel in das Follikellumen hineinwächst ([Borst 1938](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

Generell herrscht bei den Autoren Uneinigkeit bezüglich der eindeutigen Einteilung der Strumen, Hyperplasien, Adenome und deren Abgrenzung voneinander, weswegen zum Teil individuelle Benennungen und Theorien vorherrschen. Da Hyperplasie, Knotenstruma und Adenom oft nur schwer voneinander zu unterscheiden sind und auch ineinander übergehen können, werden sie auch häufig als benigne Neoplasien beschrieben ([Borst 1938](#); [Siegenthaler 2006](#)).

### **2.5.10 Tumoren**

Die Einteilung und Nomenklatur wird seit langer Zeit kontrovers diskutiert. Da das makroskopische und mikroskopische Aussehen von Schilddrüsengeschwülsten sehr

vielgestaltig ist, unterscheiden sich die älteren Nomenklaturen- je nach Wertung der Vielgestaltigkeit – bezüglich der Entartungen zum Teil erheblich. So sind in Kropfendemiegebieten aufgrund ihrer weitgefächert auftretenden Strumaformen spezielle Klassifizierungen entstanden, wie die Einteilung nach Wegelin, wohingegen kropffreie Gebiete der USA solche Einteilungen nicht kennen. Begriffe, wie „metastasierender Kolloidkropf“, „malignes Adenom“, u.v.m. der älteren europäischen Nomenklatur sind weitgehend entfallen. Sie sind ersetzt worden durch die vereinfachte Klassifizierung des AFIP-Tumoratlas nach Meissner u. Warren 1969, welche auch in die WHO-Klassifikation aufgenommen worden ist ([Hedinger 1975](#); [Lietz and Böcker 1981](#)).

In diesem Kapitel soll hauptsächlich auf die bei Pferden auftretenden Tumore eingegangen werden ([Dalefield and Palmer 1994](#)).

#### **2.5.10.1 Adenome**

Adenome stellen sich als solide, gut vom restlichen Parenchym abgrenzbare solitäre Knoten dar. Histologisch sind Adenome meist komplett oder partiell von einer fibrösen Kapsel umgeben, haben eine einheitliche Struktur und komprimieren das umgebende Schilddrüsenparenchym ([Meissner and Warren 1969](#); [Hedinger 1975](#); [Capen 2002](#); [Kiupel, Capen et al. 2008](#)). Follikuläre Adenome werden abhängig von ihrem Aufbau weiter untergliedert in mikro- und makrofollikuläre Adenome, Zystadenome, papilläre, trabekuläre/solide und oxyphile (onkozytäre/Hürthlezell-) Adenome ([Böcker 1979](#); [Kiupel, Capen et al. 2008](#)). Adenome sind die am häufigsten auftretenden Neoplasien der Schilddrüse des Pferdes und sind meist bei älteren Tieren ab einem Alter von etwa 16 Jahren zu finden. Sie sind gutartig und meist unilateral vorhanden ([Böcker 1979](#); [Toribio and Duckett 2004](#); [Kiupel, Capen et al. 2008](#); [Breuhaus 2011](#)).

Mikrofollikuläre Adenome treten bei Pferden häufig auf. Diese Tumoren bestehen aus kleinen Follikeln mit dünnflüssigem Kolloid. Übergänge zu anderen Adenomformen kommen häufig vor, was die eindeutige Benennung und Einteilung erschwert ([Lietz and Böcker 1981](#)).

#### **2.5.10.2 Karzinome**

Karzinome sind definiert als maligne Neoplasien und kommen in der Schilddrüse des Pferdes selten vor ([Toribio and Duckett 2004](#)). Schilddrüsenkarzinome werden histologisch in

follikuläre, kompakte (solide), follikulär-kompakte und papilläre Karzinome sowie wenig und undifferenzierte Karzinome unterteilt ([Noltenius 1987](#); [Kiupel, Capen et al. 2008](#)). Das beim Menschen am häufigsten auftretende Schilddrüsenkarzinom ist das papilläre Karzinom. Etwa 10 % aller Schilddrüsentumore beim Menschen sind follikuläre Karzinome, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind ([Noltenius 1987](#)). In der Schilddrüse des Hundes sind häufig Mischtypen zwischen follikulären und soliden Karzinomen zu beobachten ([Kiupel, Capen et al. 2008](#)).

#### **2.5.10.3 Tumore der parafollikulären Zellen (C-Zellen)**

##### *C-Zell-Adenome*

C-Zell-Adenome kommen als gutartige Neoplasie häufig in den Schilddrüsen älterer Bullen vor, werden aber auch bei adulten Pferden angetroffen. Sie sind den medullären Schilddrüsenkarzinomen des Menschen sehr ähnlich ([DeLellis and Williams 2004](#)). Beim Menschen sind außerdem gemischte medulläre und Follikelzellkarzinome beschrieben, wobei die follikuläre Tumorkomponente immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Thyroglobulin markiert, die medulläre Komponente reagiert positiv mit Antikörpern gegen Kalzitonin und verschiedene neuroendokrine Marker (Synaptophysin, NSE, Chromogranin) was eine unterschiedliche Histogenese dieser Zellen nahelegt ([Kuwamura, Shiota et al. 1998](#); [Capen 2002](#); [DeLellis and Williams 2004](#)).

C-Zell-Adenome erscheinen als einzeln oder multipel auftretende gräuliche Knoten in einem oder beiden Schilddrüsenlappen. Sie sind vom Parenchym durch eine dünne, fibröse Bindegewebskapsel abgegrenzt und komprimieren das umgebende Parenchym, was sie von Karzinomen, welche das Gewebe und die Kapsel invadieren, unterscheidet. Neoplastische C-Zellen reagieren positiv auf Kalzitonin, Chromogranin A und B, Neuronspezifische Enolase (NSE) und Synaptophysin ([Kuwamura, Shiota et al. 1998](#); [Kiupel, Capen et al. 2008](#)).

#### **2.5.10.4 Noduläre, fokale und diffuse C-Zell-Hyperplasien**

Von tumorösen C-Zell Proliferationen sind *noduläre* C-Zell-Hyperplasien abzugrenzen. Hyperplasien unterscheiden sich von den Adenomen primär durch die fehlende Kompression des umliegenden Gewebes. Außerdem sind Neoplasien größer als hyperplastische Knoten, die einen Durchmesser von durchschnittlich 1-3 mm bzw. die Fläche von fünf unveränderten

Follikeln nicht überschreiten ([Dalefield and Palmer 1994](#); [Kiupel, Capen et al. 2008](#)). Beim Menschen sieht man in C-Zell-Hyperplasien die Vorstufe zu medullären Schilddrüsenkarzinomen ([Albores-Saavedra and Krueger 2001](#); [Sheu, Gorges et al. 2003](#)), wohingegen Dalefield und Palmer(1994) aus ihren Untersuchungen bei Pferden zu dem Resultat kommen, dass eine noduläre Hyperplasie nicht zwingend einer Neoplasie vorangehen muss ([Dalefield and Palmer 1994](#)). Noduläre Hyperplasien werden nicht bei jüngeren Pferden gefunden und wurden auch bei älteren Pferden seltener diagnostiziert als Adenome ([Dalefield and Palmer 1994](#)).

Die proliferierten C-Zellen zeichnen sich histologisch durch reichlich, leicht eosinophiles granuläres Zytoplasma aus ([Kiupel, Capen et al. 2008](#)) und können immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Kalzitinin, und verschiedene neuroendokrine Marker nachgewiesen werden ([Ueki, Kowatari et al. 2004](#)).

Der einfachste Nachweis der *diffusen* C-Zell-Hyperplasie erfolgt durch das Auszählen von C-Zellen unter dem Mikroskop. Bei 10-facher Objektivvergrößerung weisen 50 oder mehr aufgefundene C-Zellen pro Gesichtsfeld auf eine diffuse C-Zell Hyperplasie hin. Beim Menschen wird unterschieden zwischen physiologischer und neoplastischer C- Zell Hyperplasie. Die physiologische Form tritt zum Beispiel bei Neonaten oder älteren Menschen, in Folge eines Hyperparathyreodismus, bei Hashimoto Thyreoditis und follikulären Adenomen auf und kann je nach Größe und Verteilung der Zellen in fokal, diffus oder nodulär eingeteilt werden. Die neoplastische C-Zell-Hyperplasie ist meist erblich bedingt und wird im Rahmen von multipler endokriner Neoplasie (MEN) 2a und 2b gesehen. Bei der neoplastischen Hyperplasie vermehren sich die zunächst vergrößerten C-Zellen fokal und diffus, später entstehen noduläre Hyperplasien und medulläre Schilddrüsenkarzinome ([Lloyd, Douglas et al. 2002](#); [Sheu, Gorges et al. 2003](#); [Verga, Ferrero et al. 2007](#)).

## **2.5.11 Funktionsstörungen**

### **2.5.11.1 Hypothyreose**

Die Hypothyreose kommt als endokrine Erkrankung vor allem bei Hunden vor, selten bei anderen Tieren ([La Perle and Capen 2009](#)). Es handelt sich bei dieser Erkrankung um



Funktionsmangelzustände der Schilddrüse. Es werden primäre, sekundäre und tertiäre Formen der Hypothyreose unterschieden ([Schmidt and Dahme 2007](#)).

Ursachen des primären Hypothyreodismus sind gewebliche Defekte der Schilddrüse wie Aplasie, Hypoplasie, Entzündung, Tumore oder Röntgenstrahlung. Der primäre Hypothyreodismus kommt bei Pferden selten vor. Bei Ferkeln, Schafen und Ziegen führt die primäre Hypothyreose, die meist durch Jodmangel verursacht ist zur mukoid-ödematösen Durchtränkung von Haut, Unterhaut und Schleimhäuten (Myxödem). Der endemische Kretinismus, der durch Jodmangel ausgelöst wird, ist auch beim Pferd beschrieben und äußert sich in Minderwuchs, der durch Skelettentwicklungsstörungen bedingt ist. Entwicklungsstörungen am Kopfskelett bedingen zudem eine Mikroenzephalie und mentale Retardierung ([Meissner and Warren 1969](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

Der sekundäre Hypothyreodismus ist die häufigste Form der Hypothyreose beim Pferd. Seine Ursache wird in Dysfunktionen des Hypothalamus-Hypophysensystems gesehen, ausgelöst z.B. durch Hypophysenadenome, hochenergetische oder proteinreiche Futterrationen, Gravidität, Zink und Kupfer-Überdosierung oder Behandlungen mit Glukokortikoiden. Diese Faktoren können zu niedrigen Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen im Blut führen und somit eine Suppression der TSH-Produktion oder TRH-induzierten Unterdrückung der TSH-Ausschüttung bewirken ([Frank, Sojka et al. 2002](#); [Toribio and Duckett 2004](#)).

Tertiäre Hypothyreosen treten bei Pferden nicht auf. Es handelt sich dabei um eine Form einer Hormonfehlverwertung- wie einer Deiodinationsstörung von T4 zu T3- in den peripheren Geweben ([Toribio and Duckett 2004](#); [Messer 2006](#)).

#### **2.5.11.2 Hyperthyreose**

Hyperthyreosen werden bei Katzen, selten auch bei Pferden und anderen Tieren im Zusammenhang mit Schilddrüsenneoplasien beschrieben ([Messer 2006](#)). Das Krankheitsbild der Hyperthyreose wird durch eine überhöhte thyreoidale Hormonausschüttung und damit verbundene Steigerung des Grundumsatzes hervorgerufen. Folgen sind schwere Schäden an verschiedenen Organen bis hin zur Leberzirrhose, Herz- und Nebenniereninsuffizienz sowie Hyperplasie des Thymus und diverser lymphatischer Komponenten. Bei Menschen ist eine Form der Hyperthyreose als Basedow'sche Krankheit beschrieben. Diese wird durch die sog.

„Merseburger Trias“ charakterisiert, welche Tachykardie, Exophthalmus und Struma einschließt. Bei der Basedow'schen Krankheit handelt es sich um eine Autoimmunopathie mit Autoantikörpern gegen TSH-Rezeptorantigene ([Groth 1968](#); [Messer 2006](#); [Schmidt and Dahme 2007](#); [La Perle and Capen 2009](#)).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Tiere**

Es wurden die Schilddrüsen von insgesamt 135 Pferden untersucht, wobei alle Geschlechter, alle Altersgruppen, inklusive neugeborener Fohlen und alle Rassen eingeschlossen wurden. Die Rasse wurde nach Groß- und Kleinpferd unterschieden.

#### **3.2 Organentnahme und Vorbereitung**

##### **3.2.1 Probenmaterial**

Die Schilddrüsen von Pferden wurden aus dem Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie der Universität München im Zeitraum von 2008 bis 2011 gewonnen. Die Materialien befanden sich bedingt durch unterschiedlichen Kühlstatus und Erhaltungszustand, sowie durch die variierenden Zeitspannen zwischen Todeszeitpunkt und Sektion in unterschiedlichen Stadien der Autolyse. Von jedem Pferd wurden folgende Daten schriftlich erfasst:

- Sektionsnummer
- Rasse
- Erhaltungszustand
- Alter
- Gewicht
- Schilddrüsengewicht
- Geschlecht

- Datum und Art des Todes
- Zeitspanne Tod- Sektion
- pathologisch-anatomische Diagnosen

### **3.2.2 Präparation und Fixation**

Die Schilddrüsen wurden von der Trachea abpräpariert und vom umliegenden Gewebe befreit. Das Gewicht der Schilddrüsen wurde mit einer Laborwaage (Analytic A 120 S, Sartorius, Göttingen) bestimmt und danach in 4%iger Formaldehydlösung für mindestens 24 Stunden bei Raumtemperatur auf einem Taumler (Modell 4010, Köttermann, Hänigsen) fixiert. Die Schilddrüsen wurden von Pol zu Pol in 2mm dicke Scheiben lamelliert und alle Anschnittflächen hinsichtlich makroskopisch sichtbarer Veränderungen beurteilt. Generell entnahm man 2 Routineproben aus der Mittellamelle beider Schilddrüsen und gegebenenfalls Proben von makroskopisch auffälligen Arealen.

### **3.3 Einbettung und Herstellung der Schnitte**

#### **3.3.1 Proben für Paraffin-Einbettung**

Die entnommenen Gewebestücke der Schilddrüsen wurden maschinell in einem Autotechnikon (Histomaster 2050/DI, Bavimed, Birkenau) entwässert und in Paraffin eingebettet. Dies geschieht wie folgt:

Spülen mit Aqua dest. (0.5 Std)

Äthanol 70% (2x 1,5 Std.)

Äthanol 96% (2x 1,5 Std.)

Äthanol 100% (2x 1.5 Std.)

Xylol (Intermedium) (2x 0,5 Std.)

Xylol (1x 1,5 Std.)

Paraffin bei 60°C (1x 2 Std.)

Paraffin bei 60°C (1x 3 Std.)

Mit Hilfe einer Ausgießstation (TBS 88 Paraffin Embedding System, Medite Medizintechnik, Burgdorf) wurden Paraffinblöcke hergestellt und mit einem Mikrotom (HM 315, Microm, Walldorf) ca. 3µm dicke Schnitte angefertigt, die auf einem auf 40°C erwärmten Wasserbad (Daglef Patz, Wankendorf) gestreckt und anschließend auf einen Objektträger aufgezogen wurden. Für die Turnbull Blau und immunhistochemische Färbungen wurden die Schnitte auf silanbeschichtete Objektträger aufgezogen. In einem Wärmeschrank (Memmert, Schwabach) erfolgte die Trocknung der vorbereiteten Schnitte bei 37°C für 24 Stunden.

### **3.4 Färbungen**

Vor den Färbungen wurden die Paraffinschnitte 20 Minuten in Xylol (Isomerengemisch, SAV LP, Feldkirchen Westerham) entparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (100%, 96%, 70%) gewässert und in Aqua dest verbracht. Im Anschluss an die jeweilige Färbung erfolgte Spülen der Schnitte in Aqua dest, Entwässern in einer aufsteigenden Alkoholreihe (1 x 70%, 2 x 96 %, 2x 100%), das Verbringen in Xylol und das Eindecken der Schnitte mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach).

#### **3.4.1 HE-Färbung**

Hämalaun-Lösung nach Mayer	4 Min.
Wässern in fließendem Wasser	5 Min.
Eosin 1%	ca.2 Sek.
Aqua dest.	3 Sek.

##### **3.4.1.1 Eosinlösung**

10 g Eosin gelblich (Nr.A0822, AppliChem., Darmstadt) auf 1000ml Aqua dest. heiß lösen und filtrieren, danach 1500ml Eisessig (Nr.10063, Merck, Darmstadt) in die Lösung geben.

##### **3.4.1.2 Hämalaun-Lösung**

Hämalaun-Lösung sauer nach Mayer (Nr.T8653. Carl Roth GmbH & Co.KG, Karlsruhe)

#### **3.2.2 Giemsa-Färbung**

Giemsa-Gebrauchslösung bei 65 °C	1 Std.
Aqua dest.	3 Sek.
Differenzierung in Essigsäure 0,5 %	1 Sek.

#### **3.4.1.3 Giemsa-Gebrauchslösung**

97,5 ml Di-Kaliumhydrogenphosphat 13,61 g/l (Merck-Nr.105104)

2,5 ml Natriumhydrogenphosphat-di-hydrat 17,8 g/l (Merck-Nr.106580)

7 ml Giemsa-Stammlösung (Merck-Nr.109204)

Mit 0,1N HCl (Merck-Nr.109060) od. 0,1N NaOH (Merck-Nr.109141) auf pH 5,0 titrieren.

#### **3.4.1.4 Essigsäure 5%**

1000 ml Aqua dest.

5 ml Eisessig (Merck-Nr.100063)

#### **3.4.2 Kongorot-Färbung**

Mayers Hämalan ( Merck-Nr.109249)	5 Min.
Wässern in fließendem Wasser	5 Min.
Differenzierung in HCl-Alkohol 0,5 %	1 Sek.
Wässern in fließendem Wasser	5 Min.
Gebrauchslösung 1	20 Min.
Gebrauchslösung 2	50 Min.
Differenzierung in 100 % Äthanol (2 Portionen)	je 1 Sek.

**3.4.2.1 Arbeitslösung A**

50 ml gesättigte NaCl-Lösung in 96% Äthanol (Stammlösung 1; Nr.1.230.1000. neoLab Migge, Heidelberg)

0,5 ml NaOH 1% NaOH-Plätzchen (Nr.6495, Merck, Darmstadt)

**3.4.2.2 Arbeitslösung B**

50 ml mit Kongorot und NaCl gesättigtes 96% Äthanol (Stammlösung 2)

0,5 ml NaOH 1%

**3.4.2.3 NaOH-Lösung 1%**

1g NaOH-Plätzchen (Nr.6495, Merck, Darmstadt)

100 ml Aqua dest.

**3.4.2.4 Gebrauchslösungen**

Die beiden Gebrauchslösungen vor Gebrauch frisch ansetzen.

Gebrauchslösung 1:

100 ml Arbeitslösung A

1 ml NaOH-Lösung 1%

Gebrauchslösung 2:

100 ml Arbeitslösung B

1 ml NaOH-Lösung

**3.4.2.5 HCl-Gebrauchslösung 0,5%**

100 ml HCl-Stammlösung

100 ml Äthanol 70%

### 3.4.3 Turnbullblau-Färbung

Ammoniumsulfid 10 %	60 Min.
Spülen in Aqua dest.	ca. 2 Sek.
Kaliumhexacyanoferrat(III) 20 %	10 Min.
Spülen in Aqua dest.	ca. 2 Sek.
Kernechtrot 0,1 %	5 Min.

#### 3.4.3.1 Ammoniumsulfidlösung 10%

50 ml Ammoniumsulfid (Nr.1.05442, Merck, Darmstadt)

50 ml Aqua dest.

#### 3.4.3.2 Kaliumhexacyanoferrat (III)

10 g Kaliumhexacyanoferrat (III) (Nr.A2179, AppliChem., Darmstadt)

50 ml Aqua dest.

50 ml HCl 1%

#### 3.4.3.3 Salzsäure 1%

40 ml HCl 25 % (Nr. A 0658, AppliChem., Darmstadt)

960 ml Aqua dest.

#### 3.4.3.4 Kernechtrot 0,1 %

50 g Aluminiumsulfat (Nr.1102, Merck, Darmstadt)

1000 ml Aqua dest.

1 g Kernechtrot (Nr.15939, Merck, Darmstadt)

### 3.4.4 Immunhistochemie

Alle Färbeschritte fanden in einer feuchten Kammer bei Raumtemperatur statt, sofern nicht anders angegeben. Zwischen den einzelnen Färbeschritten erfolgte das Spülen in TBS (Tris-buffered saline) pH 7,6 für 2 x 5 Min. Verdünnungen wurden mit TBS pH7,6 hergestellt.

Nach Entparaffinieren und Rehydrieren der Schnitte erfolgte das Demaskieren der Antigene mit Citratpuffer (Thyroglobulin, Calcitonin, Chromogranin A), TRIS-EDTA pH 9,0 (Parathormon, Synaptophysin) oder Target Retrieval Solution pH 6,0 (DAKO Diagnostika, Hamburg) für 2 x 10 min in der Mikrowelle bei 750 Watt (Parathormon, CD18). Für den Nachweis von Zytokeratin wurden die Schnitte mit Proteinase K (DAKO) für 10 min vorbehandelt, der Nachweis von NSE erfolgte ohne Vorbehandlung der Schnitte. Nach Spülen in TBS wurden unspezifische Bindungsstellen 30 Min mit 1:10 verdünntem Ziegenerum blockiert, für den Nachweis von Zytokeratin wurde Kaninchenserum verwendet und endogene Peroxidase mittels 1% $\text{H}_2\text{O}_2$  blockiert. Als Erstantikörper dienten Kaninchen Anti-humanes Thyroglobulin (DAKO A0251, 1:16000), Kaninchen Anti-humanes Calcitonin (monoklonal, Thermo Scientific RM-9117-SO, 1:200), Maus Anti-humanes Synaptophysin (monoklonal, DAKO M0776, 1:30), Kaninchen Anti-humanes Chromogranin A (DAKO A0430, 1:500), Kaninchen Anti-humanes NSE (Enzo Life Sciences NA1247-0025, 1:500), Maus Anti-humanes Parathormon (monoklonal, Abcam ab14498, 1:100), Maus Anti-humanes Zytokeratin (monoklonal, DAKO M3515, 1:50) und Maus Anti-canines CD18 (monoklonal, Prof. Moore, Davis, USA, 1:200). Die Inkubationszeit betrug 50-60 Minuten, nur für den Nachweis von Thyroglobulin erfolgte die Inkubation ca. 20 Stunden bei 4°C. Nach Spülen der Schnitte in TBS wurde mit dem entsprechenden Zweitantikörper Ziege Anti-Kaninchen biotinyliert (VEKTOR BA1000, 1:200), Kaninchen Anti-Maus Immunglobuline, Peroxidase markiert (DAKO P0161, 1:100, Zytokeratin), bzw. Ziege Anti-Maus biotinyliert (DAKO E0433, 1:200, Synaptophysin, Parathormon) für 40-60 Minuten inkubiert. Nach Spülen der Schnitte in TBS erfolgte die Inkubation mit einem Avidin-Biotin Complex Kit (VECTOR PK6100, 1:100) für 30 Minuten gefolgt von DAB (DAKO) mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  für 5 Minuten bei biotinyliertem Sekundärantikörper oder mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ -DAB-Substratlösung für maximal 5 Minuten bei peroxidasemarkiertem Sekundärantikörper. Durch 5-minütiges Wässern in fließendem Leitungswasser wurde die Reaktion gestoppt, die Gegenfärbung erfolgte mit Mayers



Hämalaun für 2 Minuten, gefolgt von Bläuen in fließendem Leitungswasser für 5 Minuten. Nach Entwässern in einer aufsteigenden Alkoholreihe (1 x 70%, 2 x 96 %, 2x 100%), und Verbringen in Xylol wurden die Schnitte mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach) eingedeckt.

#### **3.4.4.1 0,05 M Tris-gepufferte-Salzlösung (TBS) pH 7,6**

- 60,5 g Tris-hydroxymethylaminomethan (NEOLab, Heidelberg, Nr.5675) in 700 ml Aqua dest. lösen
- mit 2 n HCl auf pH 7,6 einstellen
- mit Aqua dest. auf 1000 ml auffüllen
- pH prüfen
- 90 g NaCl lösen und pH einstellen
- Lösung mit Aqua dest. 1:10 verdünnen und pH prüfen

#### **3.4.4.2 1%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( zum Blockieren)**

6 ml 30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (NEOLab, Heidelberg, Nr. 1185) mit Aqua dest. auf 180 ml auffüllen.

#### **3.4.4.3 Chromogen DAB**

- 3,3 Diaminobenzidintetrachlorid-dihydrat, 10 mg Tabletten (Kem-En-Tec Diagnostics A/S, Copenhagen, Nr.4170)
- Gebrauchslösung herstellen: 1 Tabl. In 10 ml Aqua dest., danach filtrieren und lichtgeschützt aufbewahren.

Vor dem Auftragen auf den Objektträger wird je 1 µl 30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pro 1ml Lösung als Substrat dazugegeben.

### 3.5 Elektronenmikroskopie

Von dem Schilddrüsentumor des Tieres S580/09 (Oxyphiles Adenom) wurden für elektronenmikroskopische Darstellung der oxyphilen Zellen drei etwa 1mm<sup>3</sup> große Proben gewonnen, in 1% Osmiumteroxid (Merck, Darmstadt) nachfixiert, entwässert und in Epon eingebettet (Glycid Äther 100, Serva, Heidelberg):

Sörensenphosphatpuffer	3h
Osmiumtetroxid 1%	2h/4°C
Waschen in Sörensenphosphatpuffer	3x 2 Min
Entwässern in Azeton (Roth, Karlsruhe)	4°C
100% Azeton/Epon Mischung	1h
Epon	2x30 Min
Einbetten in Epon in Gelatinekapseln (Plano, Marburg)	
Polymerisierung	48h/60°C

Mit einem Mikrotom (Reichert Jung Ultracut E, Leica, Wetzlar) wurden Semidünnschnitte (0,5 µm) erstellt, mit Azur II/Safranin gefärbt und anhand der Schnitte die zu untersuchenden Bereiche ausgewählt. Das Trimmen der Eponblöcke auf die zu untersuchenden Bereiche erfolgte mit einer TM60 Fräse (Reichert Jung, Leica, Wetzlar). Anschließend erfolgte die Erstellung von Ultradünnschnitten (70-80 nm), die mit Uranylzitrat und Bleizitrat kontrastiert und mit einem Elektronenmikroskop (EM10, Zeiss, Eching) untersucht wurden.

#### *Sörensen Phosphat Puffer 0,067 M, pH 7,4*

Lösung I	80,8 ml
Lösung II	19,2 ml
Einstellen auf pH 7,4	

*Lösung I*

- Kaliumdihydrogenphosphat (Roth) 9,08 g
- auf 1 l Aqua dest.

*Lösung II*

- Di-Natriumhydrogenphosphatdihydrat (Roth) 11,88 g
- auf 1l Aqua dest.

*Veronal –Azetat- Puffer, pH 7,6*

- Natrium-Veronal (Natriumbarbiturat, Merck) 2,95 g
- Natriumacetat (Merck) 1,94 g
- auf 100 ml Aqua dest.

*Osmiumtetroxid, 1%*

- Osmiumtetroxid, 2% (Merck) 5 ml
- Veronalacetat- Puffer, pH 7,6 2 ml
- HCl 0,1 M (Merck) 2 ml
- Aqua dest. 1 ml
- Saccharose (Merck) 0,45 g

*Lösung A*

- Glycid Äther 100 (Serva) 62 ml
- 2-Dodecenyl –Bernsteinsäure-anhydrid (Serva) 100 ml

*Lösung B*

-Glyzid Äther 100 (Serva)	100 ml
-Methylnadic -anhydrid (Serva)	100 ml

*Epon-Einbettung*

-Lösung A	3,5 ml
-Lösung B	6,5 ml
-Para-dimethyl aminomethyl phenol (Serva)	0,15 ml

*Azur II/Safranin Färbung**Azur II -Lösung*

-Dinatriumtetraborat (6306, Merck)	1 g
-Aqua dest.	100 ml
-Azur II (9211, Merck)	1 g
-37% Formaldehyd (Roth)	250 µl

Borsäure in Aqua dest. Lösen, Azur II-Lösung dazugeben und ca. 2 Stunden rühren, bevor das Formaldehyd hinzugegeben wird. Vor Verwendung filtrieren.

*Safranin O Lösung*

-Dinatriumtetraborat (6306, Merck)	1 g
-Aqua dest.	100 ml
-Safranin O (Waldeck GmbH & Co Division CHroma, Münster)	1 g

-Saccharose (Merck) 40 g

-37% Formaldehyd (Roth) 250 µl

Borsäure in Aqua dest. Lösen, Safranin und Saccharose zugeben, ca. 2 Stunden rühren, Formaldehyd dazugeben, filtrieren

Schnitte in Azur II -Lösung 15-20 sek. färben, mit Aqua dest. spülen und trocknen. Dann Schnitte bei 55°C auf einer Heizplatte (Meditel, Homburg) färben, anschließend mit Aqua dest. spülen und trocknen. Schnitte mit Deckgläschen (Menzel GmbH & Co KG, Braunschweig) und Histofluid® (Superior, Lauda-Königshofen) eindecken.

### **3.6 Statistik**

Die Daten wurden zunächst auf mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft, wobei das Alter normalverteilt war. Die verschiedenen Parameter wurden mittels T-Test (Vergleich von zwei Gruppen) oder einfaktorieller ANOVA und LSD-Test (Vergleich von drei und mehr Gruppen) auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen analysiert, wobei ein p-Wert von  $<0,05$  als signifikant angesehen wurde. Korrelationsanalysen wurden mit der Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Statistische Auswertung und Erstellung von Graphen erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 19,0 (IBM Company, USA). Die Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung sofern nicht anders angegeben.

## **4 Ergebnisse**

### ***4.1 Beschreibung des Patientengutes***

Den Ergebnissen liegen die Untersuchungen von Schilddrüsenpräparaten von 135 Pferden unterschiedlichen Alters zugrunde. Die Pferde waren im Mittel  $13,5 \pm 8$  Jahre alt (Range 0 (Neugeborenen) -36 Jahre). Das Untersuchungsgut stammte von 106 Groß- und 29 Kleinpferden. Großpferde waren  $13,4 \pm 8,2$  Jahre, Kleinpferde  $14,0 \pm 7,4$  Jahre alt. Unter den untersuchten Tieren waren 21 Hengste, 62 Wallache und 52 Stuten. Die Hengste waren  $6,8 \pm 7,4$ , Wallache  $14,4 \pm 7,3$  und Stuten  $15,2 \pm 7,8$  Jahre alt. Hengste waren signifikant jünger als Wallache und Stuten.

### ***4.2 Auswertung der histologischen Veränderungen***

#### **4.2.1 Lipofuszin**

Lipofuszineinlagerungen in Follikelepithelzellen wurden semiquantitativ ausgewertet und in die Grade: negativ, geringgradig, mittelgradig und hochgradig eingeteilt.

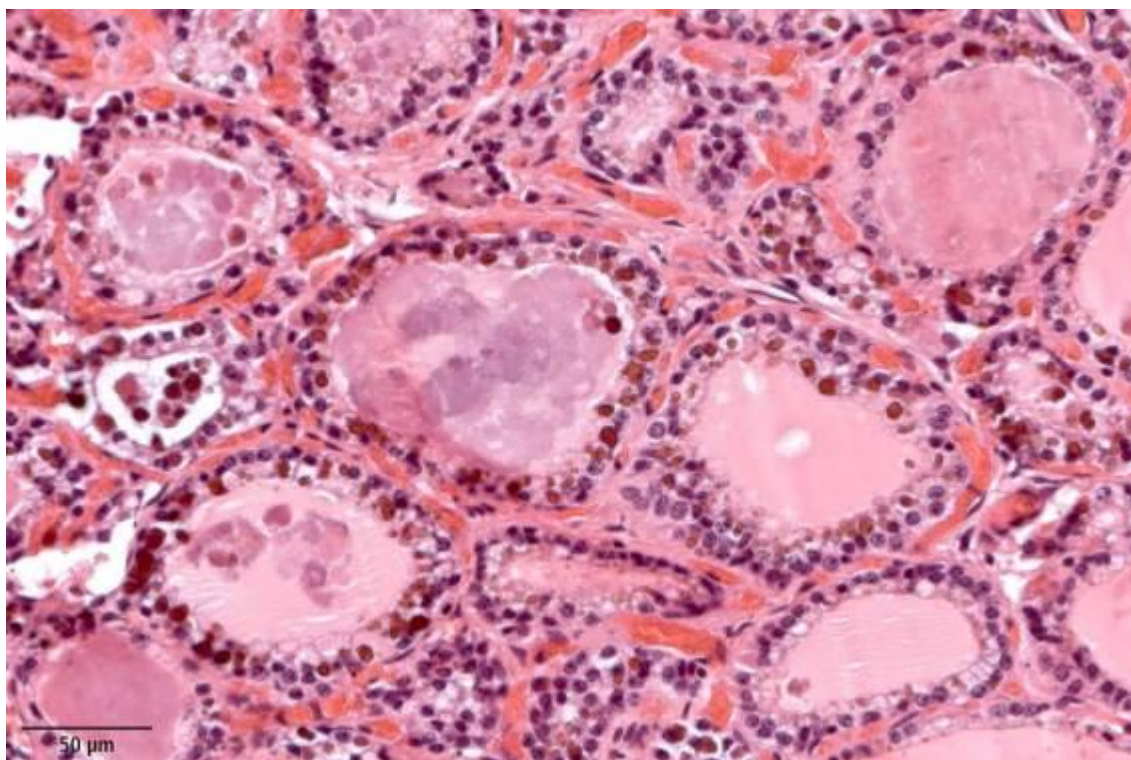
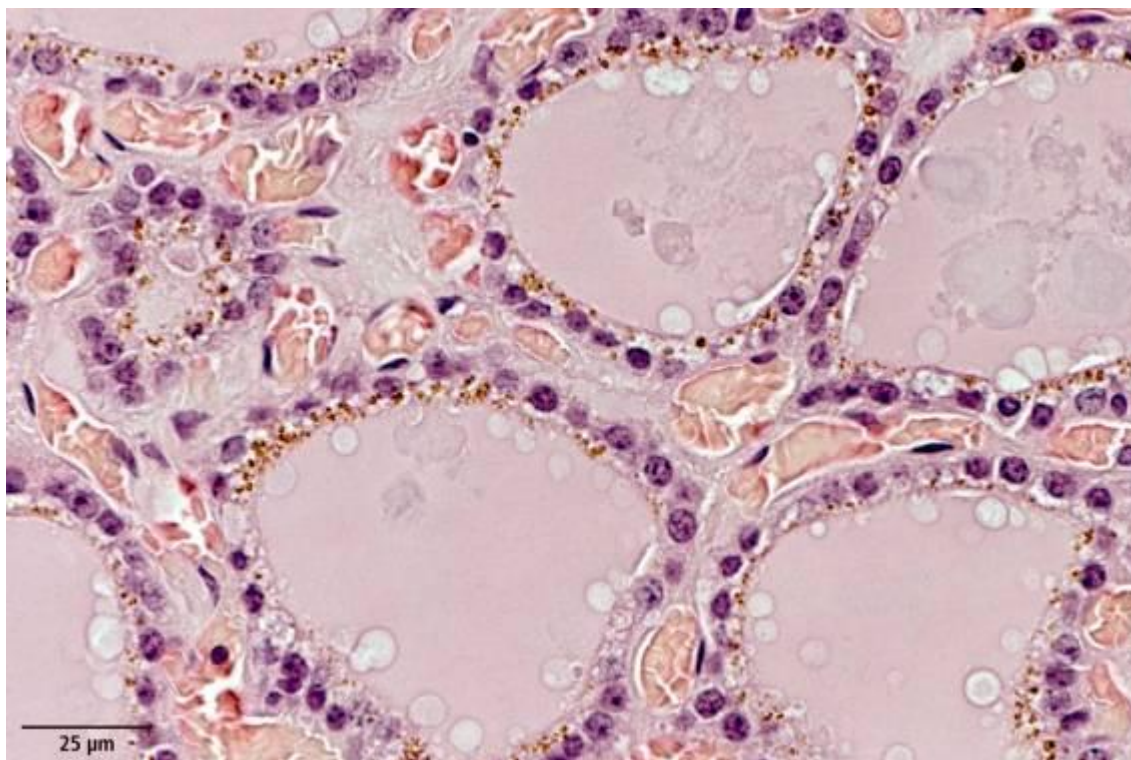


Abbildung 4.2.1 Lipofuszinablagerung in Follikelepithelzellen, oben mittelgradig (S1213/08), unten hochgradig (S902/11). Lipofuszin wird als bräunliche feingranuläre bis schollige Ablagerung im Zytoplasma der Epithelzellen und zum Teil im Kolloid sichtbar. Färbung HE.



Bei 83 % der untersuchten Tiere wurde Lipofuszin in den Epithelzellen gefunden wobei 27,4% der Tiere geringgradige, 40 % (mittelgradige und 15,6 % hochgradige Lipofuszineinlagerungen aufwiesen.

Tiere ohne Lipofuszin in Schilddrüsen waren  $4,8 \pm 5,7$  (Range 0,0-26,0) Jahre alt, Tiere mit gering-, mittel- und hochgradiger Lipofuszineinlagerung in den Follikelepithelzellen waren  $11,4 \pm 5,8$  (Range 1,0-23,0),  $16,8 \pm 6,5$  (Range 1,0 - 30,0) und  $18,5 \pm 8,4$  (Range 0,0 - 36,0) Jahre alt. Die Daten belegen eine signifikante altersabhängige Zunahme des Lipofuszingehaltes der Follikelepithelzellen (Korrelation nach Pearson 0,571,  $p < 0,001$ ). Ferner war die Altersverteilung zwischen den verschiedenen Graden der Lipofuszinablagerung signifikant verschieden ( $p < 0,001$ ), außer bei dem Vergleich mittel- und hochgradige Lipofuszinablagerung.

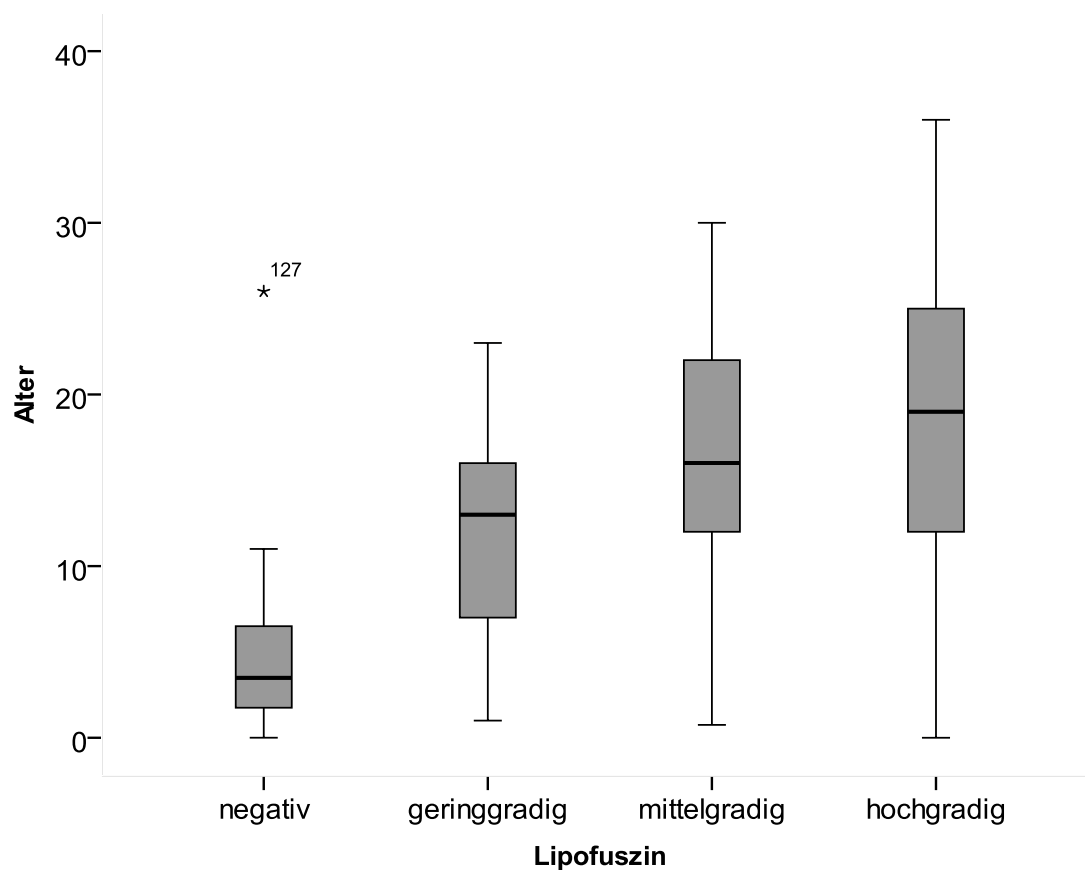


Abbildung 4.2.2 Grad der Lipofuszinablagerung in den Follikelepithelzellen in Abhängigkeit vom Alter der Pferde. Der Grad der Lipofuszinablagerung nimmt altersabhängig signifikant zu. Korrelation nach Pearson: 0,571,  $p < 0,001$ . Ausreißer sind mit \* markiert, (n) Tiernummer. Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

Der Grad der Lipofuszinablagerung war unabhängig vom Rassetyp und vom Geschlecht der Pferde (Abbildung 4.2.3).

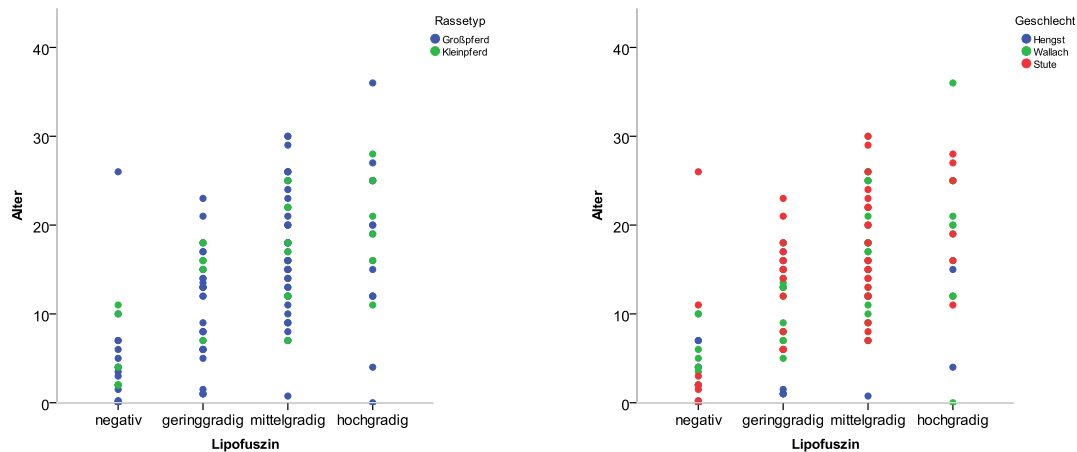


Abbildung 4.2.3 Grad der Lipofuszinablagerung in den Follikelepithelzellen in Abhängigkeit vom Alter der Pferde verschiedener Rassetypen (links) und verschiedener Geschlechter (rechts). Der Grad der Lipofuszinablagerung ist unabhängig von Rassetyp und Geschlecht der Tiere.

#### 4.2.2 Follikelepithelzellen (FEZ)

Die Form der Follikelepithelzellen (hochprismatisch, isoprismatisch, isoprismatisch-flach, flach, Abbildung 4.2.4) als Indikator für den Funktionszustand der FEZ wurde beurteilt und die Häufigkeit des Auftretens bestimmt. Bei 10,4 % der Tiere lag hochprismatisches, bei 38,5 % isoprismatisches, bei 32,6 % isoprismatisches bis flaches und bei 18,5 % der Fälle flaches Follikelepithel vor.

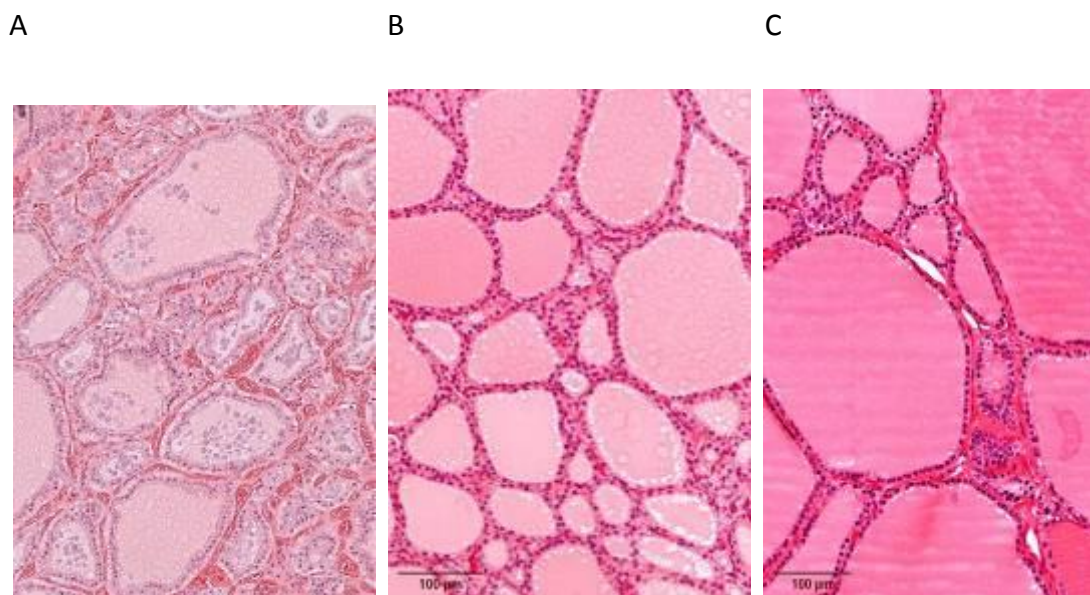


Abbildung 4.2.4 Form der Follikelepithelzellen. A hochprismatisch (E788/09), B isoprismatisch (S265/10), C flach (S722/10). Färbung HE.

Die Form der Follikelepithelzellen veränderte sich mit dem Alter nicht: Tiere mit hoch-, iso-, isoprismatisch-flachem und flachem Follikelepithel waren im Mittel  $15,0 \pm 7,9$  (2 – 26),  $12,7 \pm 8,6$  (0 – 36),  $12,8 \pm 7,6$  (0 – 26) und  $15,6 \pm 7,3$  (1 – 30) Jahre alt (Abbildung 4.2.5).

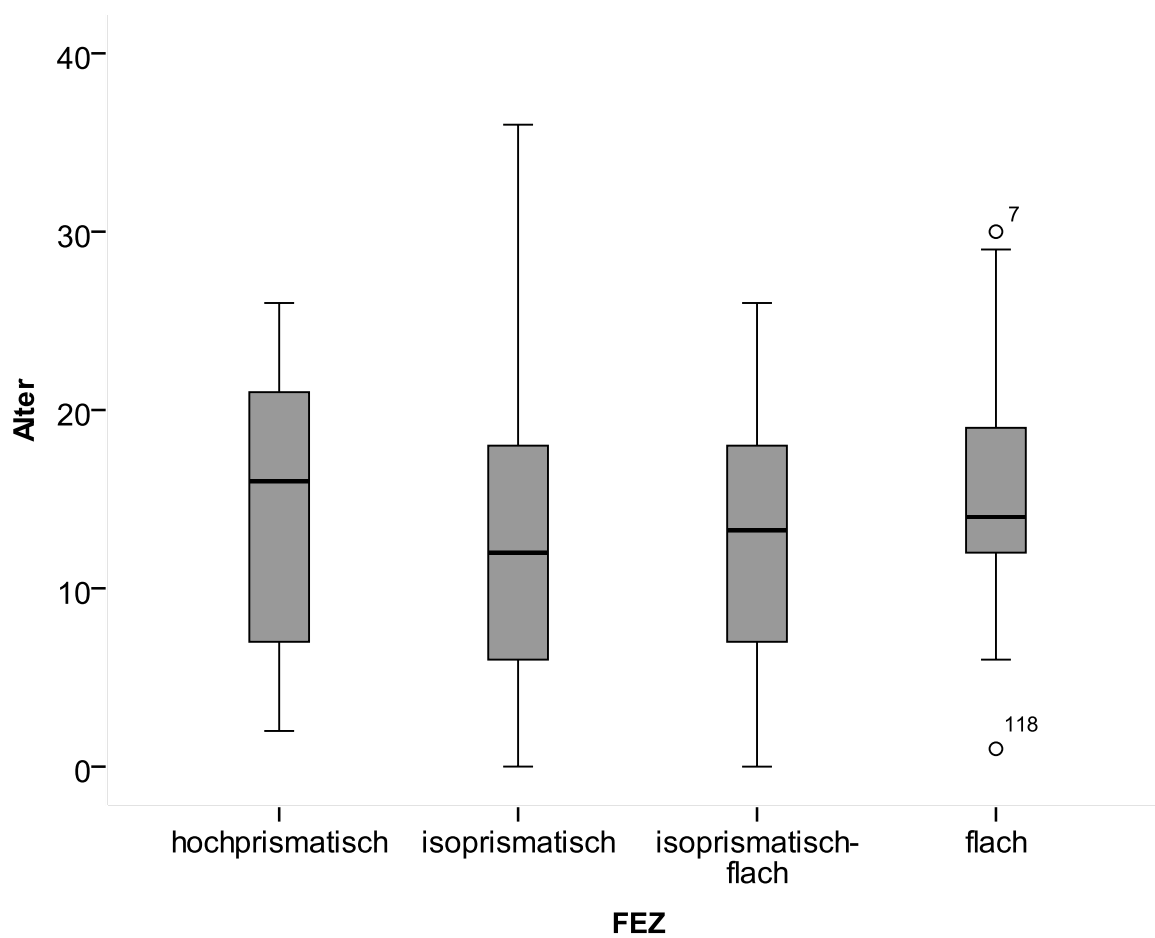


Abbildung 4.2.5 Form der Follikelepithelzellen in Abhängigkeit vom Alter der Pferde.

Die Form der Follikelepithelzellen, als Indikator für den Funktionszustand der Schilddrüse, ist altersunabhängig.

Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

### 4.2.3 Fibrose

Das Auftreten von interstitiellen Fibrosen wurde in die Parameter „o.b.B.“, „diffuse Fibrose“ und „fokale Fibrose“ unterteilt (Abbildung 4.2.6).

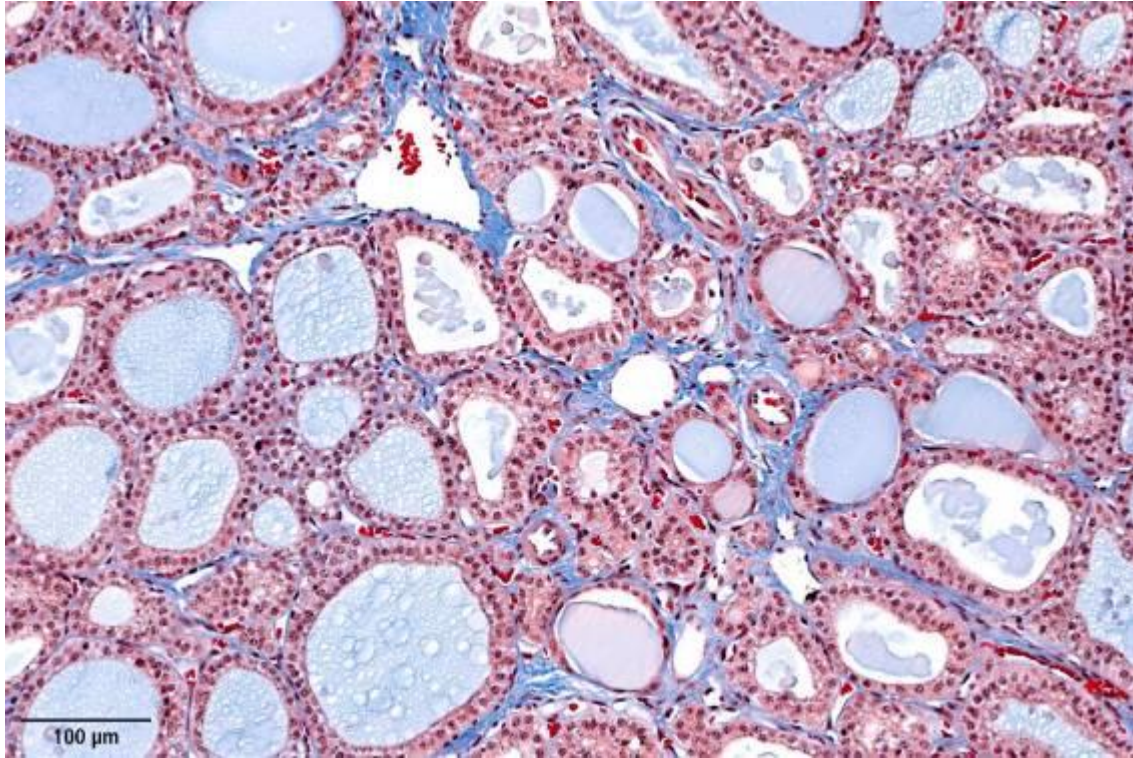


Abbildung 4.2.6 Fokale interstitielle Fibrose (1283/09). Färbung Masson Trichrom.

Bei 28 % der untersuchten Tiere wurde eine diffuse, bei 4 % eine fokale Fibrose diagnostiziert.

Tiere ohne Fibrose waren im Mittel  $13,7 \pm 7,8$  Jahre (Range: 0-36), Pferde mit diffuser interstitieller Fibrose waren  $12,8 \pm 8,6$  Jahre (Range: 0-30) und Tiere mit fokaler Fibrose waren  $17,2 \pm 7,0$  Jahre (Range: 7-26) Jahre alt. Eine Altersabhängigkeit des Auftretens von Fibrose konnte nicht nachgewiesen werden.

### 4.2.4 Oxalatkristalle

Das Auftreten von Oxalatkristallen in den Schilddrüsenfollikeln wurde nach den Parametern „kein Oxalat“, „Oxalat“ eingestuft. Bei 22 Tieren (16,3%) konnten Oxalatkristalle im Kolloid gefunden werden (Abbildung 4.2.7), Verkalkungen waren nur bei einem Tier (0,7%) auffällig (Abbildung 4.2.8).



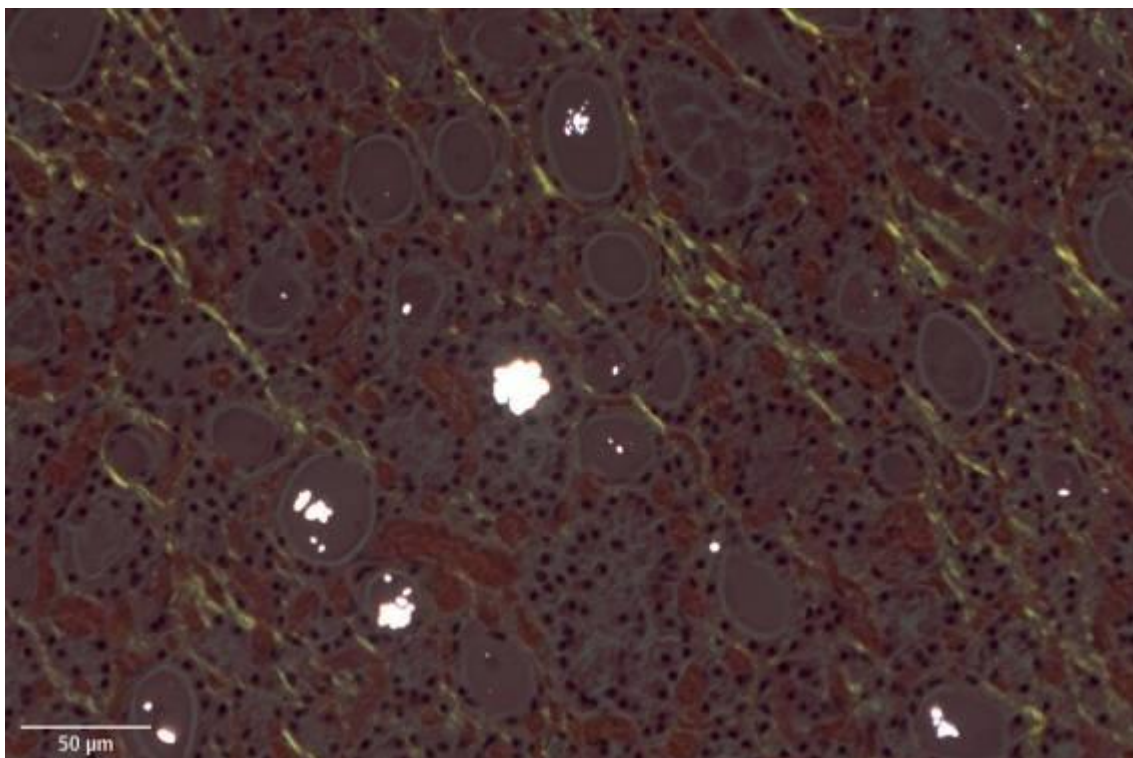
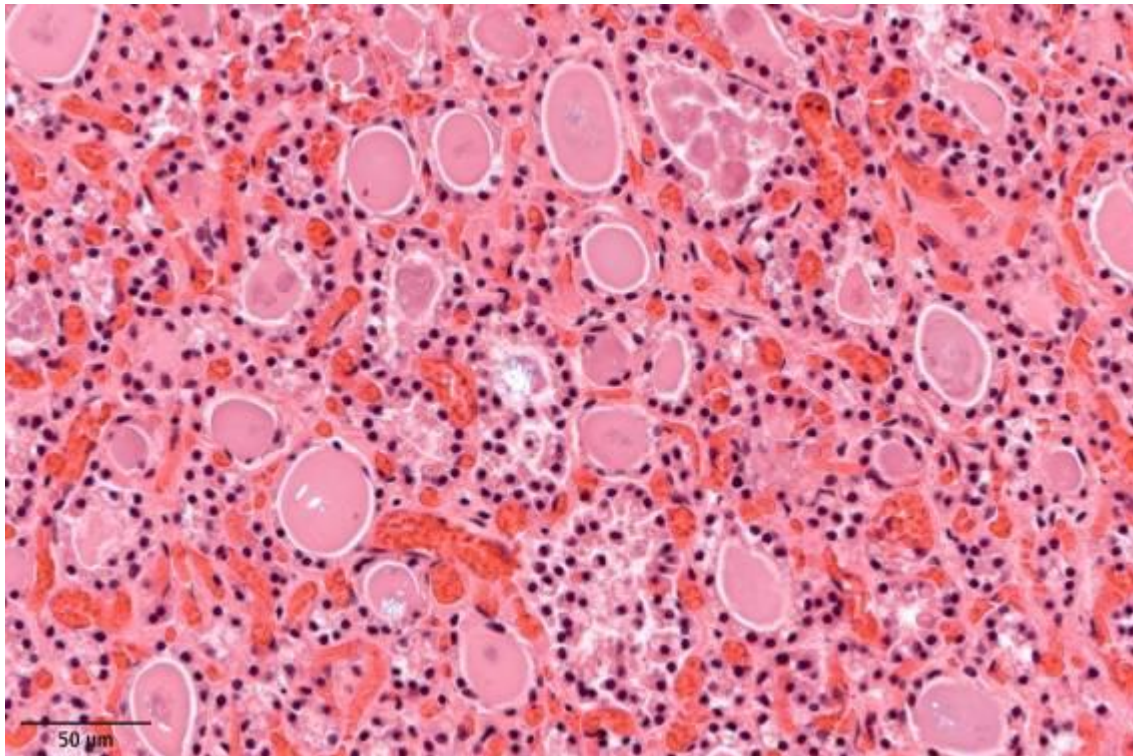


Abbildung 4.2.7 A Oxalatkristalle im Kolloid (S608/09), B Oxalatkristalle im polarisierenden Licht. Oxalatkristalle sind als ungefärbte (oben) im polarisierenden Licht leuchtende (unten) Strukturen erkennbar. Färbung HE.

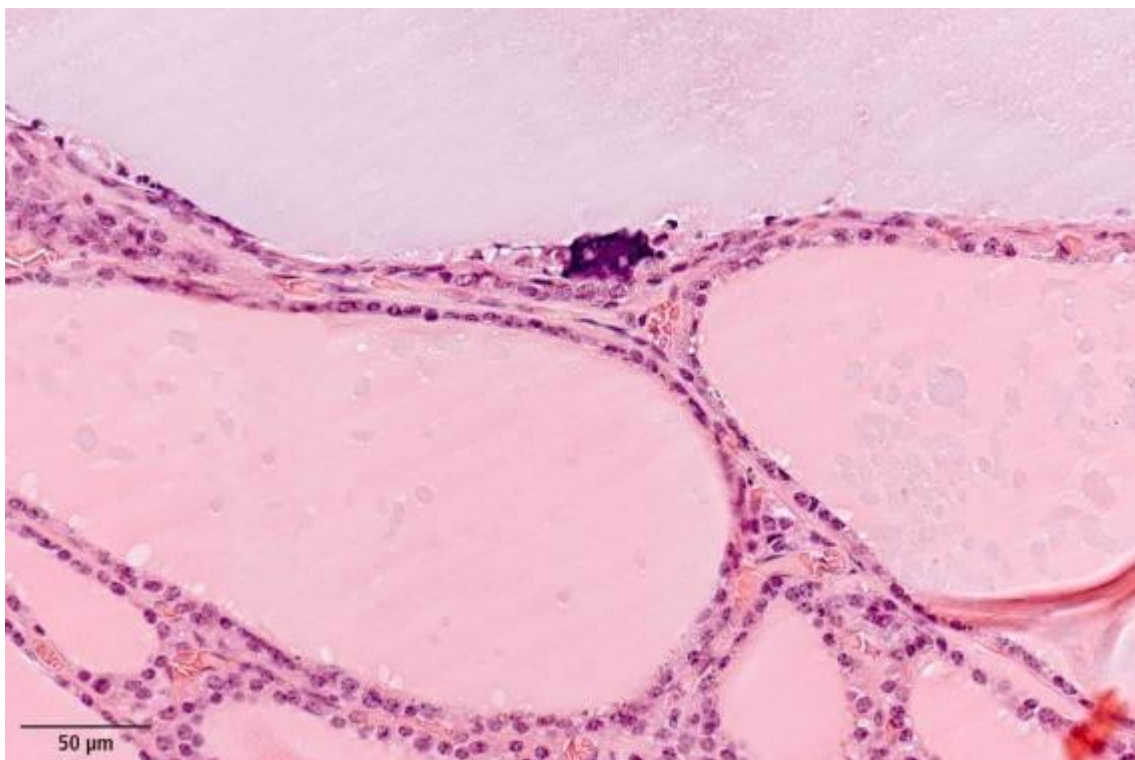
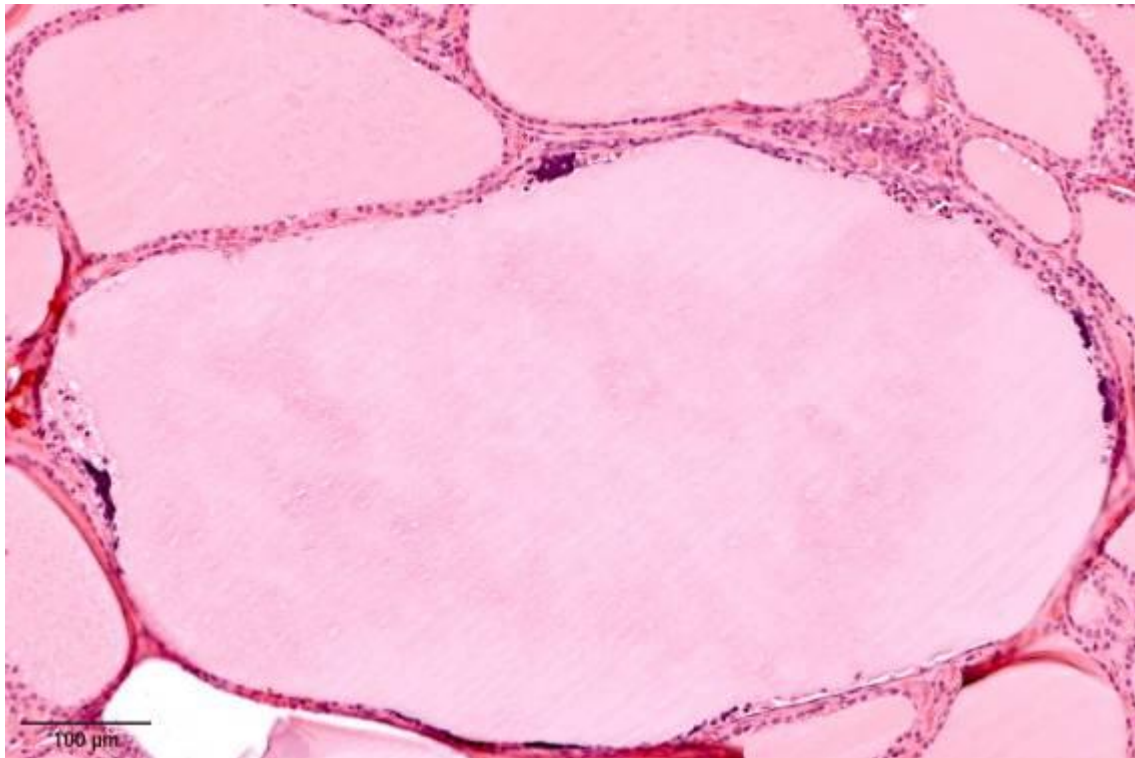


Abbildung 4.2.8 Verkalkungen von Tubulusepithelzellen (S411/10). Kalk in Follikelepithelzellen ist als bläuliches Material erkennbar.



Das Auftreten von Oxalat im Kolloid korrelierte deutlich mit dem Alter (Korrelation nach Pearson 0,279,  $p < 0,01$ , Abbildung 4.2.9), wobei Pferde mit Oxalatnachweis signifikant älter waren ( $18,8 \pm 8,3$  (Range 2-36) Jahre) als Tiere ohne Oxalatkristalle im Kolloid ( $12,5 \pm 7,6$  (Range 0-30) Jahre).

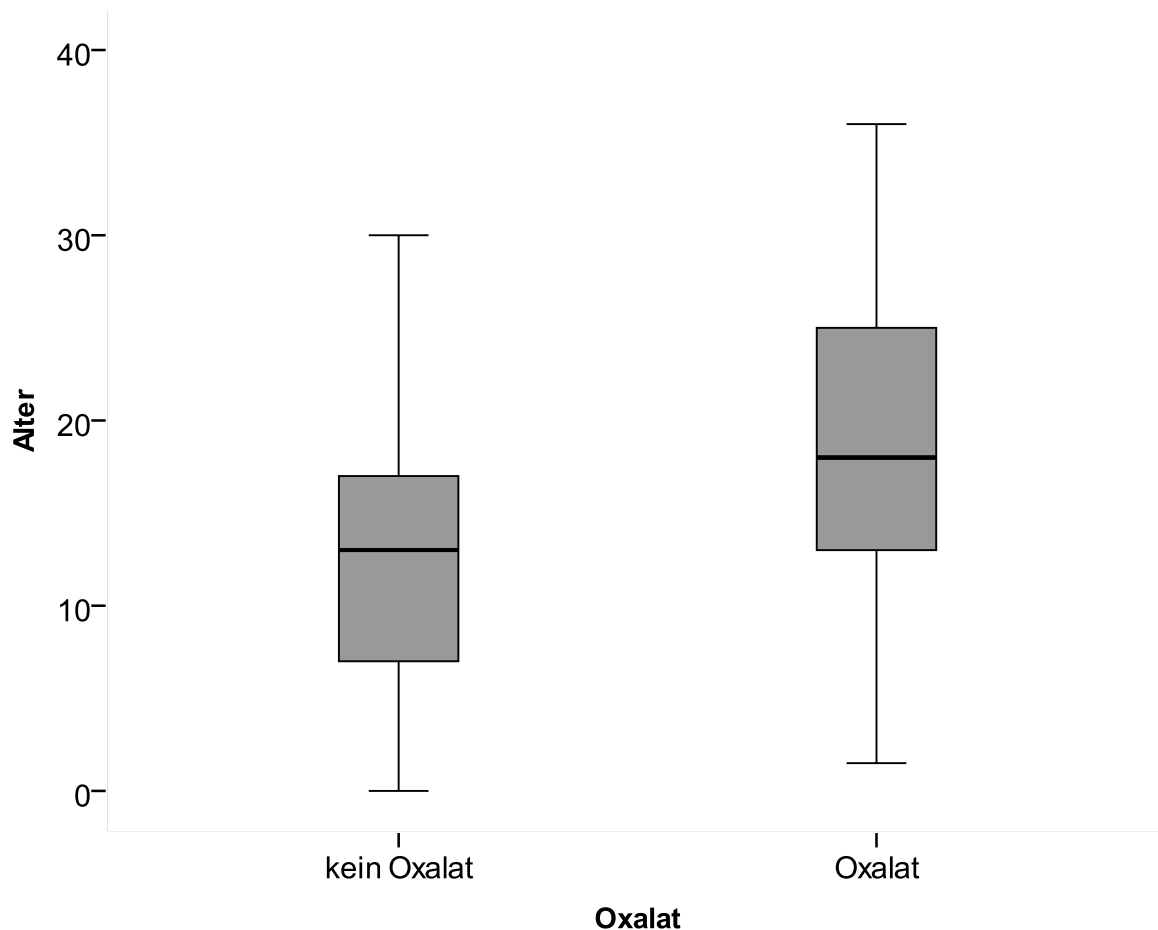


Abbildung 4.2.9 Oxalatkristallnachweis im Kolloid in Abhängigkeit vom Alter der Tiere. Tiere mit Oxalatkristallen im Kolloid waren signifikant älter als Pferde ohne Oxalat (Student's t-Test  $p < 0,001$ ). Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Abhängigkeit des Vorkommens von Oxalatkristallen von Rassetyp oder Geschlecht der Tiere (Abbildung 4.2.10).

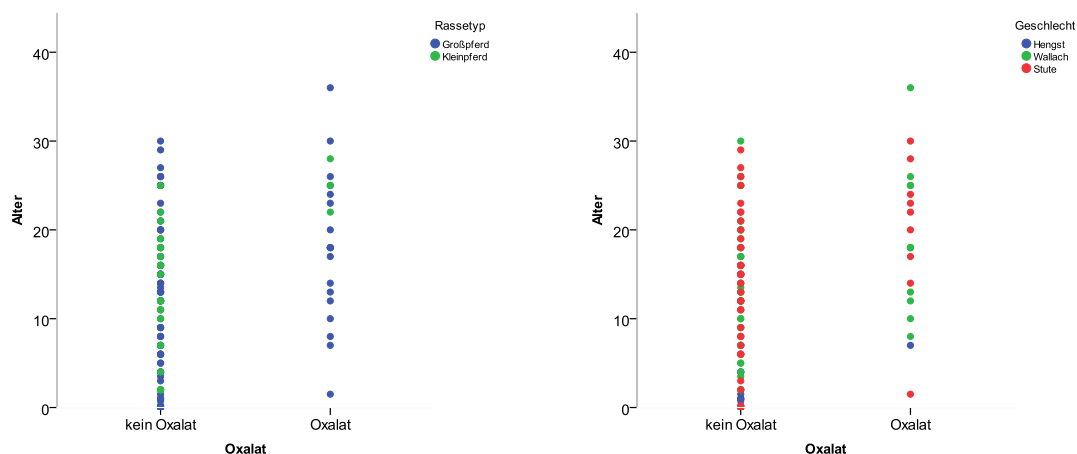


Abbildung 4.2.10 Oxalatkristallnachweis im Kolloid in Abhängigkeit vom Alter der Tiere aufgeteilt nach Rassetyp (links) und Geschlecht (rechts). Rassetyp und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf das Vorkommen von Oxalatkristallen im Kolloid.

#### 4.2.5 Struma

Makroskopisch fielen Schilddrüsen mit einer Struma durch die Vergrößerung des Organs auf. Knotenstrumen zeigten zudem meist multiple, beige bis bräunliche, gut begrenzte Umfangsvermehrungen (Abbildung 4.2.11, Abbildung 4.2.12).

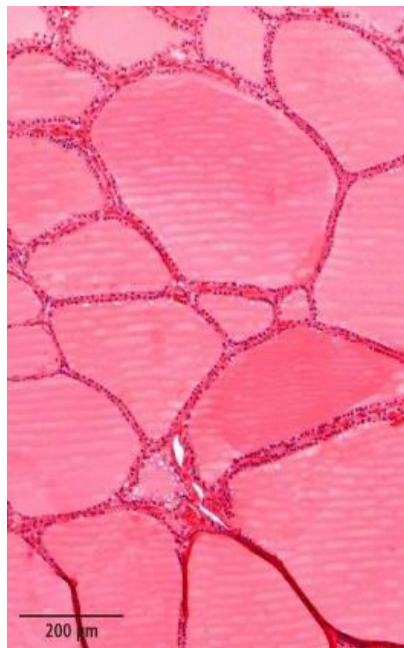
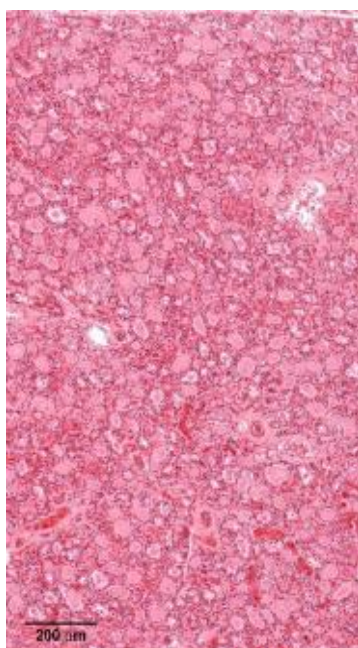
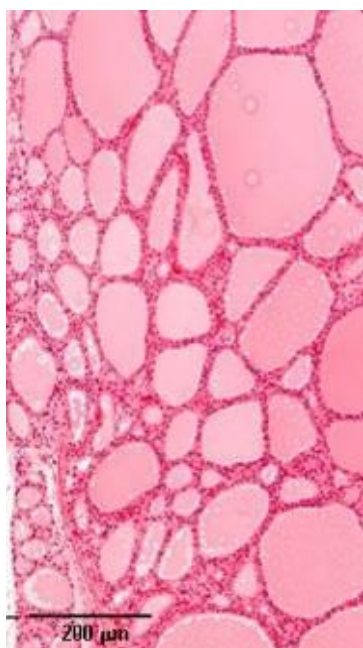


Abbildung 4.2.11 Querschnitt einer Schilddrüse Struma colloides diffusa (S722/10) im Vergleich zu einer unveränderten Schilddrüse (S28/11). Die Schilddrüsen der 29 Jahre alten Warmblutstute S722/10 wogen 79g, die unveränderten Schilddrüsen des Warmblutwallachs S28/11 wogen 30g.



Abbildung 4.2.12 Querschnitt einer Schilddrüse mit Struma parenchymatosa nodosa (S425/10). Die Schilddrüsen des 25 Jahre alten Rheinländer Wallachs zeigen multiple gut begrenzte Umfangsvermehrungen von beige-brauner Farbe und wogen 45g.

Histologisch konnten alle vier bekannten Strumaformen identifiziert werden: Struma parenchymatosa diffusa (SPD), Struma colloides diffusa (SCD), Struma parenchymatosa nodosa (SPN) und Struma colloides nodosa (SCN) (Abbildung 4.2.13).





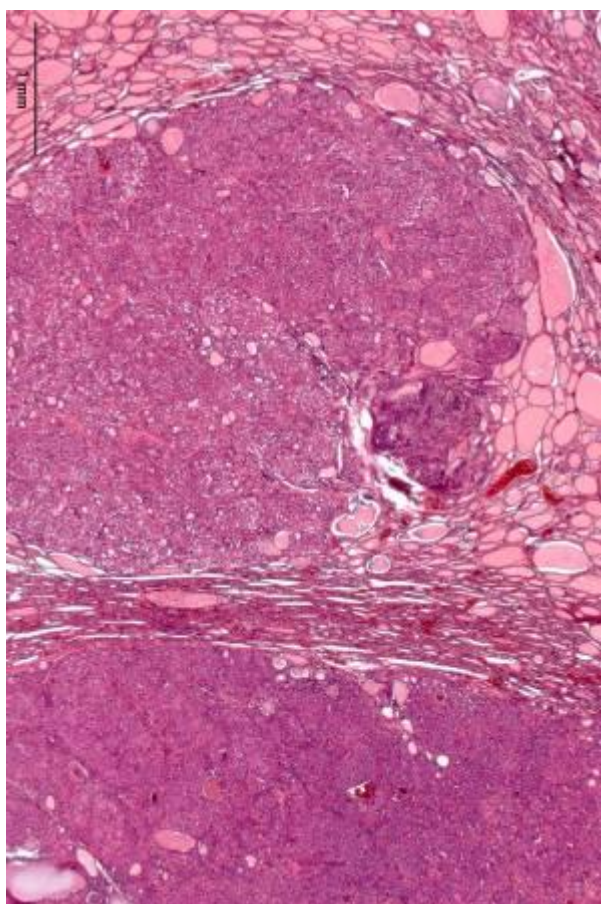
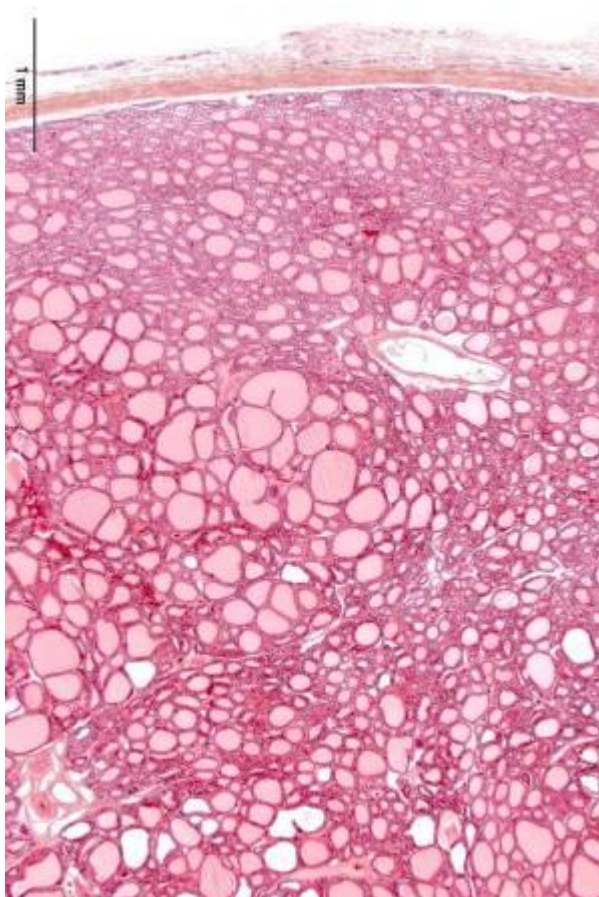


Abbildung 4.2.13 Strumaformen oben links o.b.B. (S265/10), oben mitte Struma parenchymatosa diffusa (S608/09), oben rechts Struma colloidales diffusa (S722/10), unten links Struma colloidales nodosa (S412/09), unten rechts Struma parenchymatosa nodosa (425/10). Färbung HE.

Vierundachtzig Tiere (62,2 %) zeigten keine Struma, 5 Pferde (3,7%) wiesen eine Struma parenchymatosa diffusa, 22 Tiere (16,3%) eine Struma colloidales diffusa, 13 Pferde (9,6%) eine Struma colloidales nodosa und 11 Tiere (8,1%) eine Struma parenchymatosa nodosa auf. Die am häufigsten diagnostizierte Strumaform ist demnach die Struma colloidales diffusa.

Pferde mit Struma parenchymatosa diffusa und nodosa waren signifikant älter ( $19,4 \pm 9,0$ ; Range 7 – 30 Jahre;  $p < 0,05$  sowie  $19,6 \pm 9,0$ ; Range 0 – 36 Jahre;  $p < 0,01$ ) als Pferde ohne Struma ( $12,2 \pm 7,7$ ; Range 0 – 28 Jahre). Pferde mit Struma colloidales nodosa waren signifikant jünger ( $13,1 \pm 7,8$ ; Range 4 – 26 Jahre,  $p < 0,05$ ) und Pferde mit Struma colloidales diffusa waren tendenziell jünger ( $14,4 \pm 7,1$ ; Range 1 – 30;  $p = 0,074$ ) als Tiere mit Struma parenchymatosa nodosa (Abbildung 4.2.14). Eine Korrelation des Auftretens einer Struma mit dem Alter konnte nicht nachgewiesen werden (Korrelation nach Pearson 0,161,  $p = 0,062$ ). Rassetyp und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf das Auftreten einer bestimmten Strumaform (Abbildung 4.2.15).

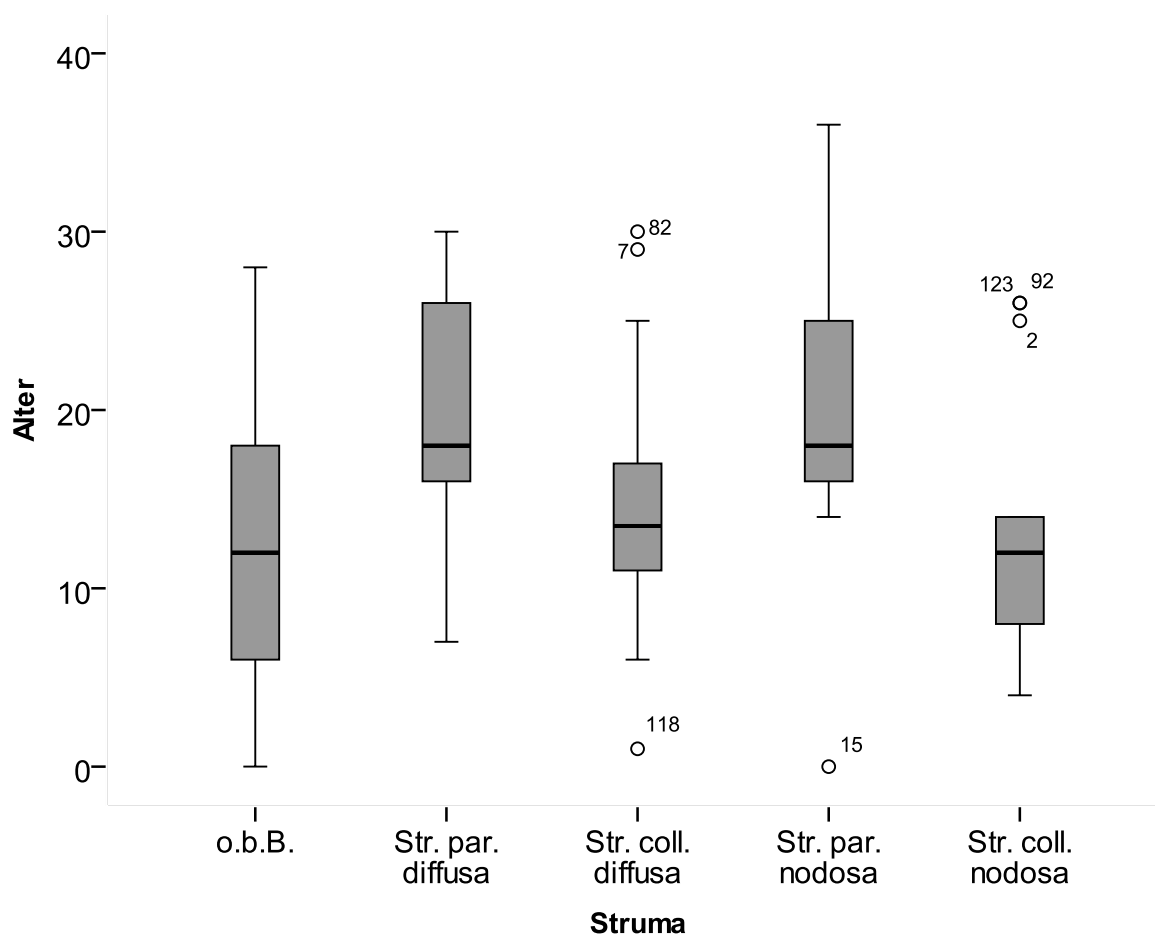


Abbildung 4.2.14 Diagnose Struma in Abhängigkeit vom Alter der Tiere. Tiere mit Struma parenchymatosa (Str. par.) diffusa und nodosa waren signifikant älter als Tiere mit unveränderten Schilddrüsen. Tiere mit Str. par. nodosa waren signifikant älter als Tiere mit Struma colloides (Str. coll.) nodosa (Oneway ANOVA mit LSD Posthoc Test  $p < 0,05$ ). o kennzeichnet Ausreißer, n Tiernummer. Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

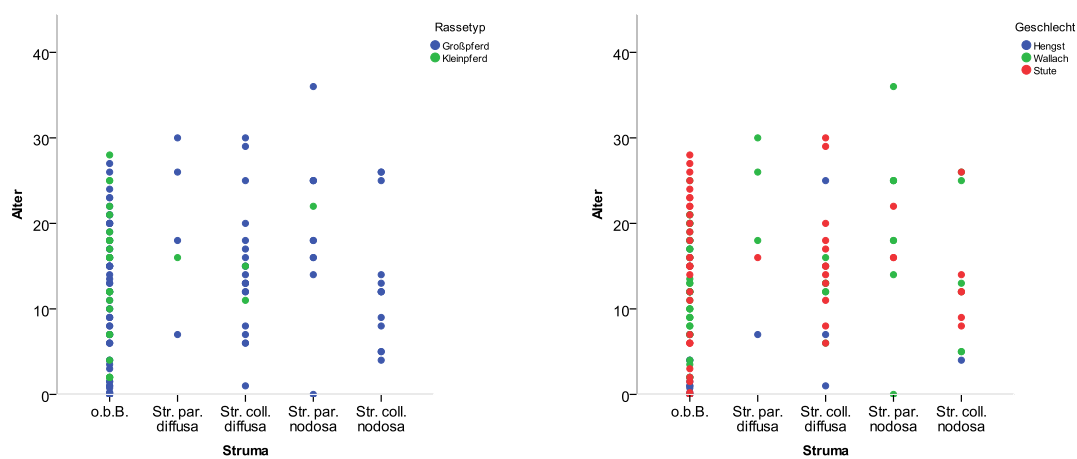




Abbildung 4.2.15 Diagnose Struma in Abhängigkeit vom Alter der Tiere aufgeteilt nach Rassetyp (links) und Geschlecht (rechts). Rassetyp und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf das Vorkommen einer Struma.

Das Vorkommen einer Struma korrelierte mit dem absoluten und relativen Schilddrüsengewicht (Korrelation nach Pearson 0,332,  $p < 0,001$  bzw. 0,304,  $p < 0,001$ ). Schilddrüsen mit einer Struma parenchymatosa nodosa waren signifikant schwerer als unveränderte Schilddrüsen oder solche mit anderen Strumaformen (Abbildung 4.2.16).

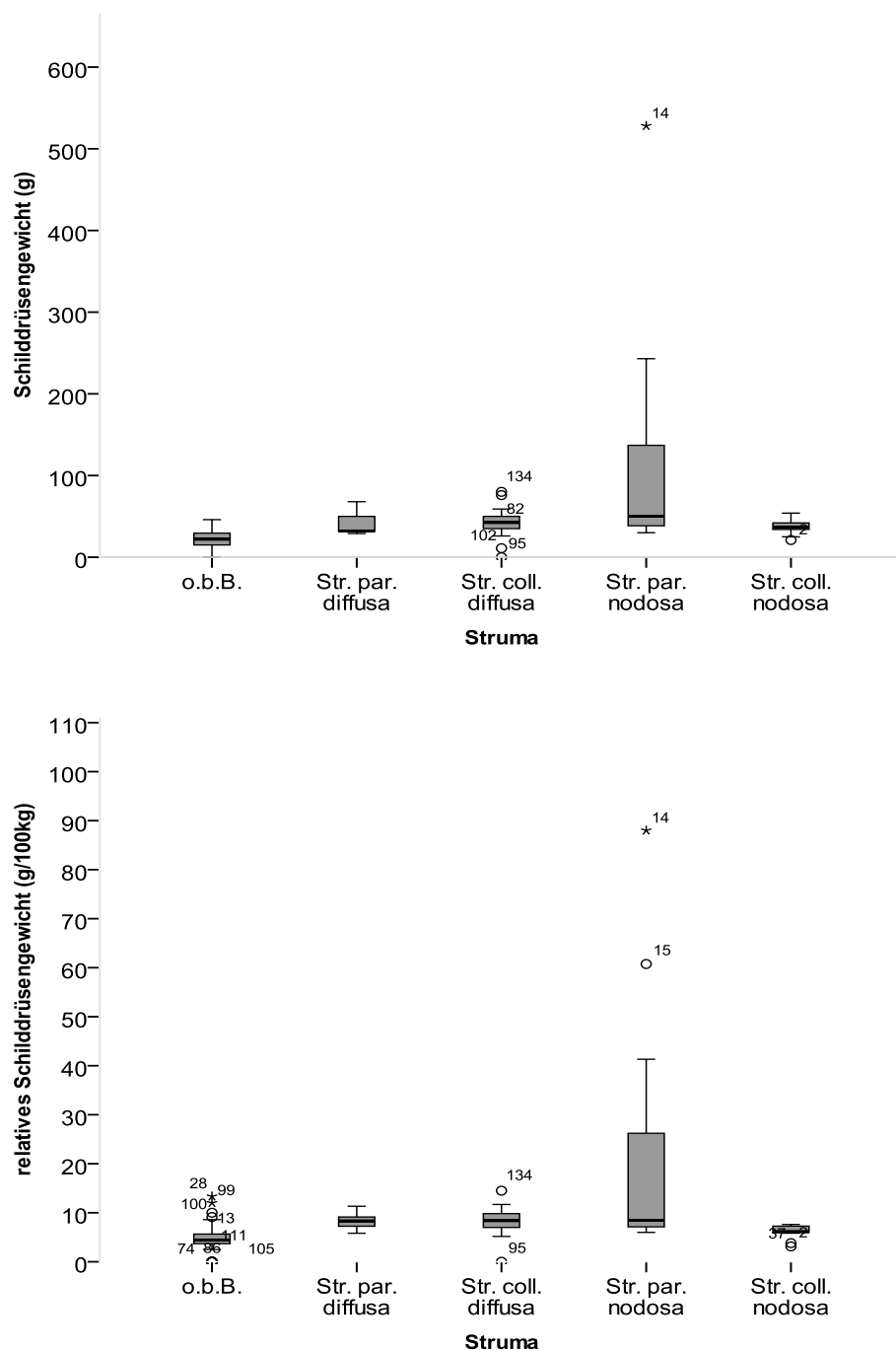


Abbildung 4.2.16 Diagnose Struma in Abhängigkeit vom Schilddrüsengewicht (oben) und dem relativen Schilddrüsengewicht (unten). Das absolute und relative Schilddrüsengewicht korrelierte mit der Diagnose Struma. Schilddrüsen mit einer Struma parenchymatosa (Str. par.) nodosa waren signifikant schwerer als Schilddrüsen ohne Struma oder mit anderen Strumaformen. Str. coll, Struma colloidosa; \*, o kennzeichnet Ausreißer, n Tiernummer. Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

Bei 7 Fällen einer Struma parenchymatosa nodosa sowie bei 6 Fällen von Struma parenchymatosa diffusa bzw. colloidosa diffusa wurden immunhistochemische Färbungen durchgeführt. Hyperplastische Herde und Strumaknoten markierten alle positiv mit

Antikörpern gegen Thyroglobulin und Synaptophysin, die Markierung mit Anti-Panzytokeratin fiel eher schwach aus und es waren nur einzelne kalzitoningpositive Zellen in den hyperplastischen Herden und Knoten nachweisbar.

#### 4.2.6 Adenome

##### 4.2.6.1 Häufigkeit von Schilddrüsenadenomen

Adenome konnten in den Schilddrüsen von 10 Tieren (7,4%) nachgewiesen werden. Pferde mit Schilddrüsenadenom waren signifikant älter ( $21,8 \pm 4,9$ , Range 14-30 Jahre) als Tiere ohne tumoröse Veränderung der Schilddrüse ( $12,9 \pm 7,9$ , Range 0-36 Jahre;  $p < 0,001$ , Abbildung 4.2.17). Es konnte eine positive Korrelation zwischen Alter und Diagnose Schilddrüsenadenom gezeigt werden (Korrelation nach Pearson 0,293,  $p < 0,001$ ). Von den 10 Tieren mit Adenom waren 7 Tiere über 20 Jahre alt.

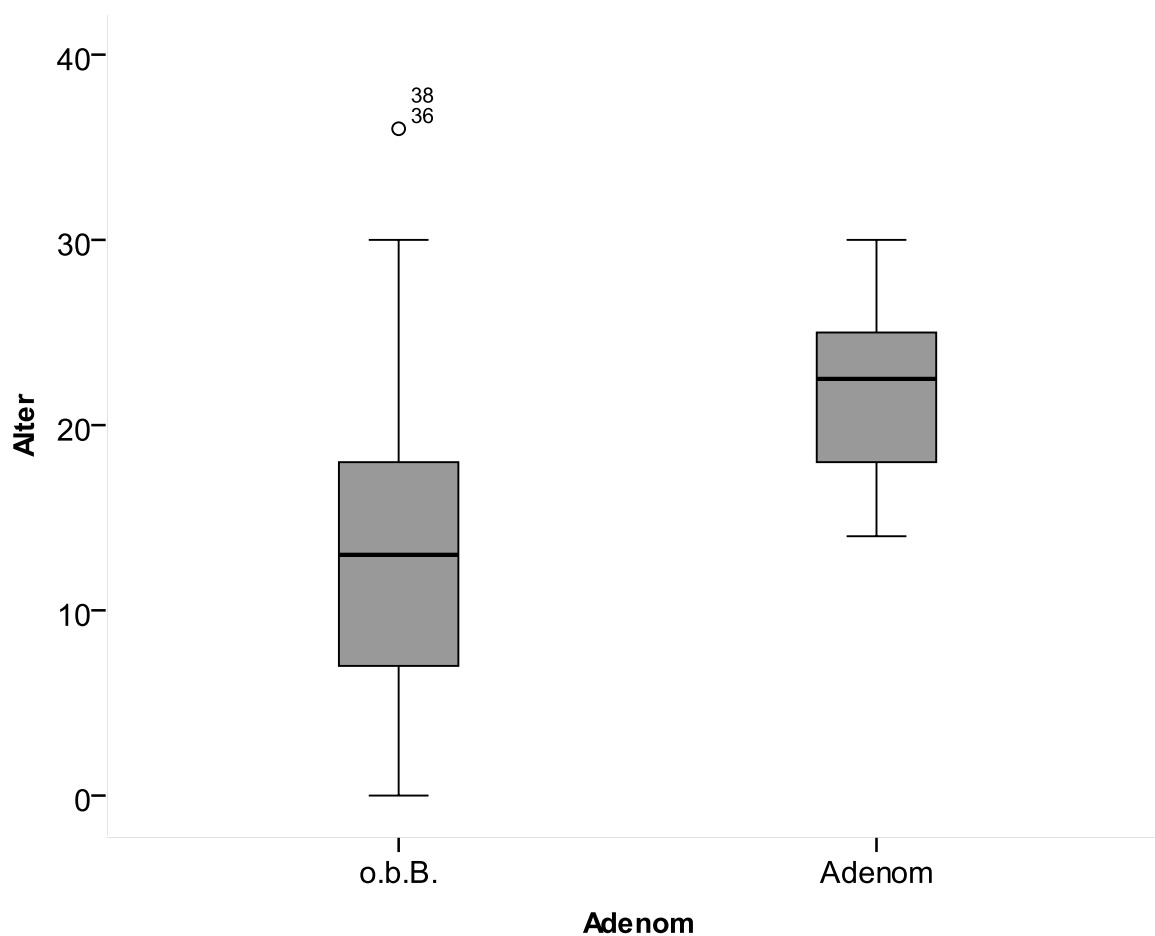


Abbildung 4.2.17 Altersvergleich von Pferden mit und ohne Schilddrüsenadenom. Pferde mit tumorösen Veränderungen der Schilddrüse waren signifikant älter als Tiere ohne Schilddrüsentumoren. o kennzeichnet Ausreißer; n, Tiernummer. Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

Von den 10 Tieren mit Schilddrüsenadenom waren 4 Wallache (6%) und 6 Stuten (12%). Bei Hengsten konnten keine Adenome in den Schilddrüsen gefunden werden. Zwei von 29 Kleinpferden (7%) und 8/106 Großpferden (7%) zeigten ein Schilddrüsenadenom. Es konnten keine signifikanten geschlechtsabhängigen und auch keine rassetypabhängigen Unterschiede beim Auftreten von Schilddrüsenadenomen festgestellt werden (Abbildung 4.2.18).

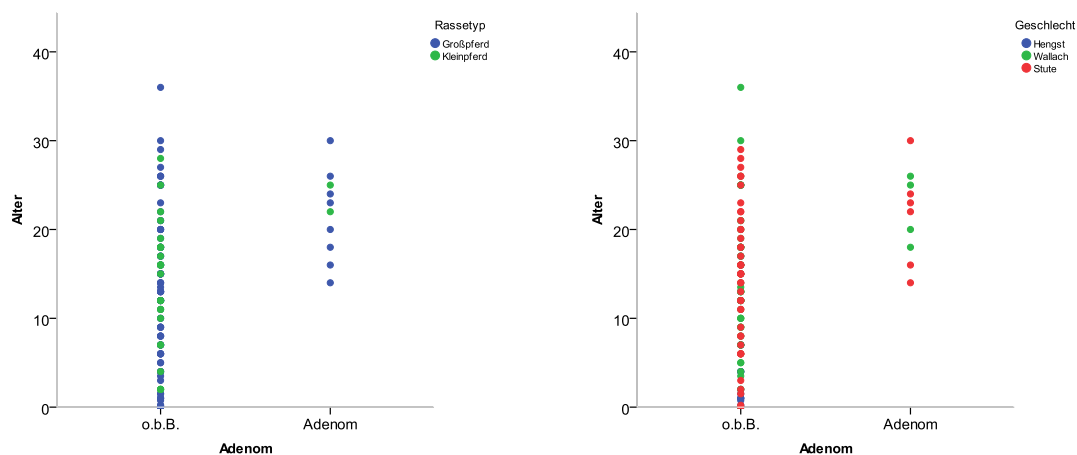


Abbildung 4.2.18 Diagnose Schilddrüsenadenom in Abhängigkeit vom Alter der Tiere aufgeteilt nach Rassetyp (links) und Geschlecht (rechts). Rassetyp und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf das Vorkommen eines Schilddrüsenadenoms.

Das absolute und relative Gewicht von Schilddrüsen mit und ohne Adenom war nicht unterschiedlich ( $33,8 \pm 8,8$  vs.  $31,5 \pm 29,8$  g bzw.  $7,1 \pm 1,0$  vs.  $6,3 \pm 6,5$  g/100kg; Abbildung 4.2.19).

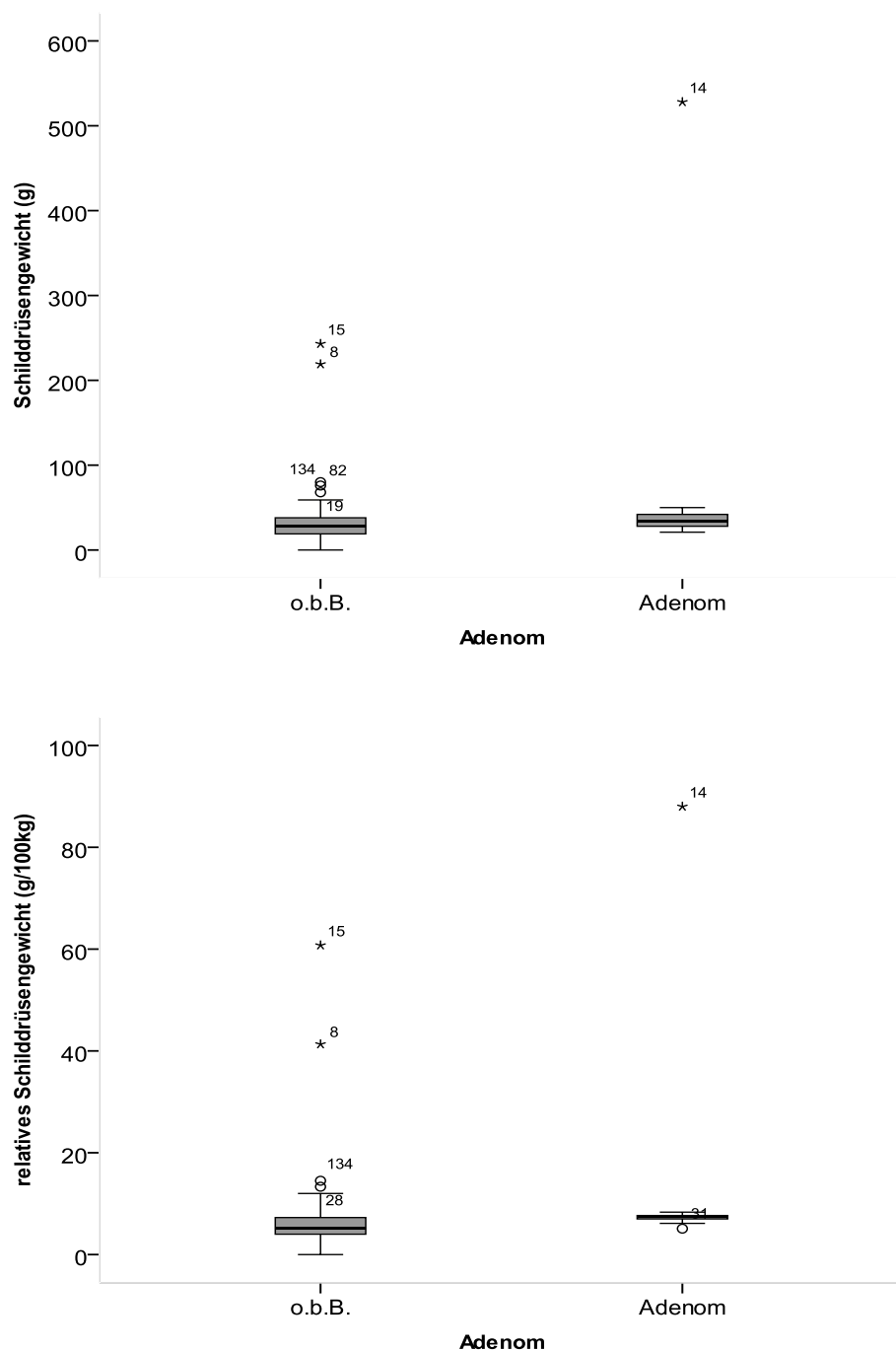


Abbildung 4.2.19 Absolutes (oben) und relatives Gewicht (unten) von Schilddrüsen mit und ohne Adenom. Die Gewichte von Schilddrüsen mit und ohne Adenom waren nicht verschieden. \*,o Ausreißer, n Tiernummer. Daten zeigen Mittelwert und Standardabweichung.

#### 4.2.6.2 Klassifizierung der Schilddrüsenadenome

Unter den 10 Schilddrüsenadenomen waren 4 trabekulär/solide, 2 mikrofollikuläre bis solid/trabekuläre, 1 mikrofollikuläres, 1 papilläres, 1 oxyphiles und 1 C-Zell Adenom.

##### 4.2.6.2.1.1 Oxyphiles (Hürthlezell-) Adenom

Das 3 x 1,7 x 1,7 cm große oxyphile Adenom wurde in einer 28 g schweren Schilddrüse eines 18 Jahre alten Warmblutwallachs diagnostiziert. Die Schilddrüse der anderen Seite wies eine 500 g schwere Struma parenchymatosa nodosa auf. Das oxyphile Adenom war makroskopisch von einer dezenten Bindegewebskapsel umgeben, gut begrenzt und wies eine beige bis braun-rot marmorierte Schnittfläche auf (Abbildung 4.2.20).



Abbildung 4.2.20 Oxyphiles Schilddrüsenadenom eines 18 Jahre alten Warmblutwallachs (S580/09). Der Tumor war 3 x 1,7 x 1,7 cm groß und braun-beige marmoriert.

Histologisch war neben der Bindegewebskapsel als weiteres Kriterium für die Diagnose Adenom eine Kompression des umgebenden Schilddrüsenparenchyms zu erkennen. Der Tumor wuchs teils trabekulär/solide, teils fanden sich zystische und bizarr geformte Follikel. Die Tumorzellen zeigten reichlich granuläres stark eosinophiles Zytoplasma (Abbildung 4.2.21)



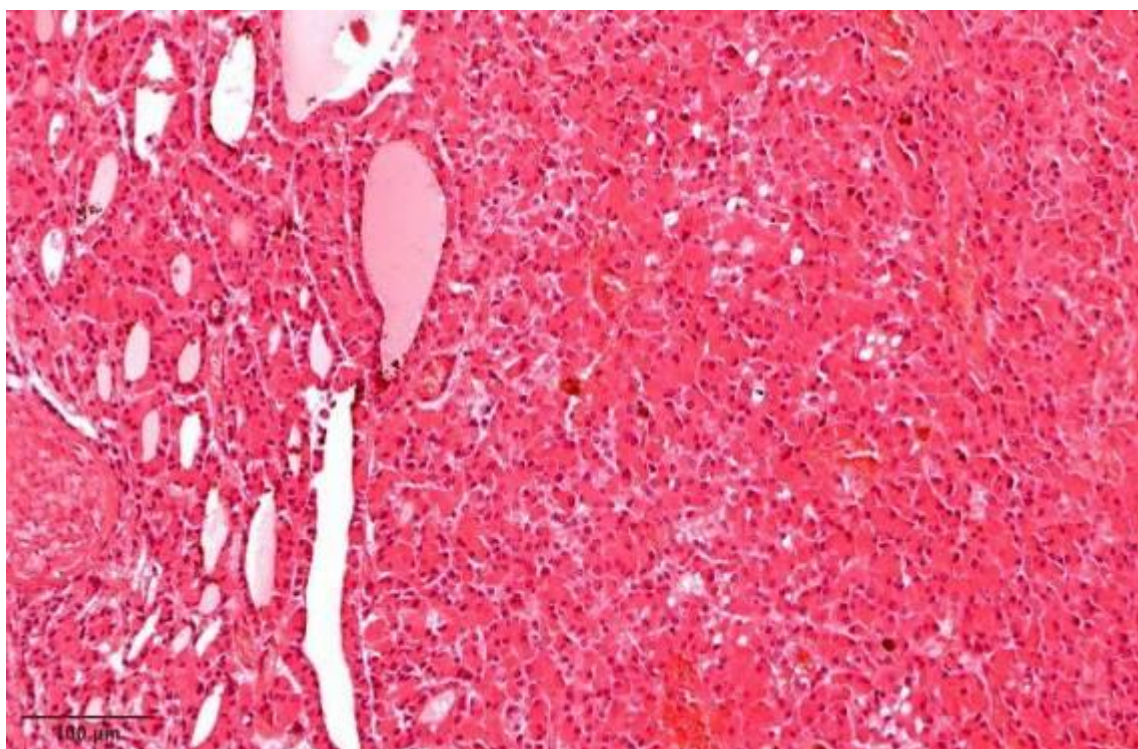
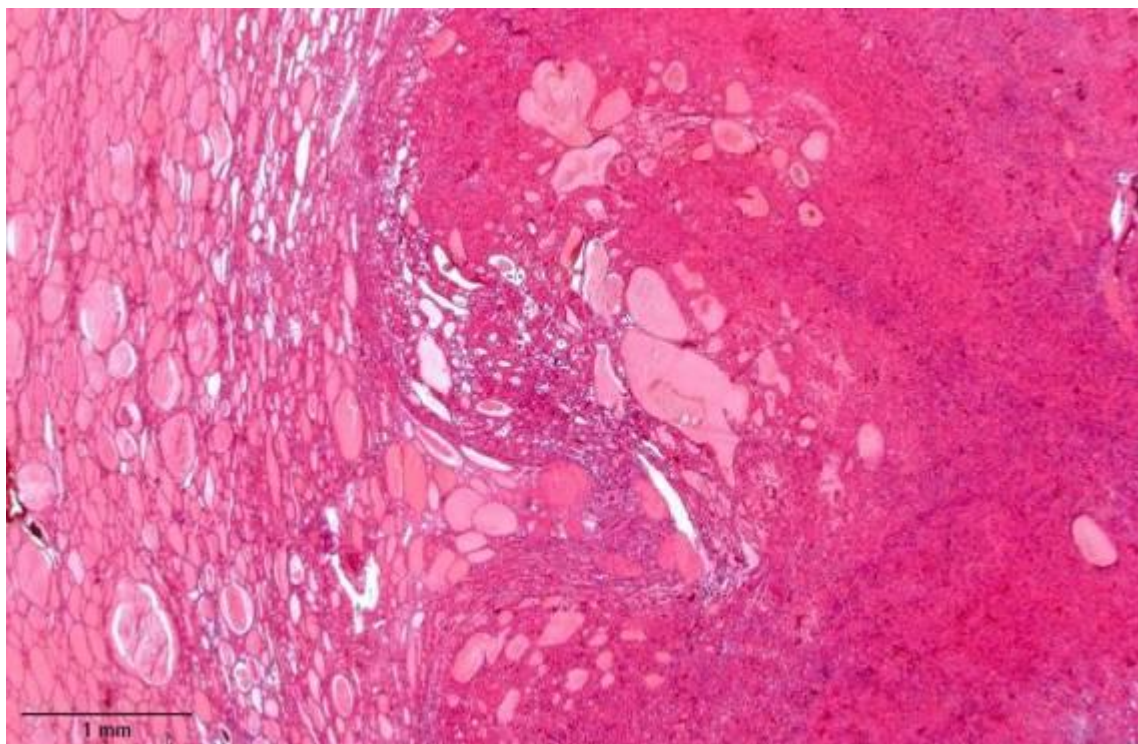


Abbildung 4.2.21 Oxyphiles Schilddrüsenadenom. Oben: Bindegewebskapsel und Kompression des umgebenden Parenchyms, teils zystische und bizarr geformte Follikel im Tumorrandbereich, ansonsten solide Tumorzellverbände. Unten: Überwiegend solide Tumorzellverbände mit reichlich stark eosinophilem granulärem Zytoplasma.

Immunhistochemisch markierten größere Zellgruppen positiv mit Antikörpern gegen Kalzitinin (Abbildung 4.2.22) und Synaptophysin, Follikelepithelien im Tumor färbten positiv mit Anti-Thyroglobulin Antikörper.

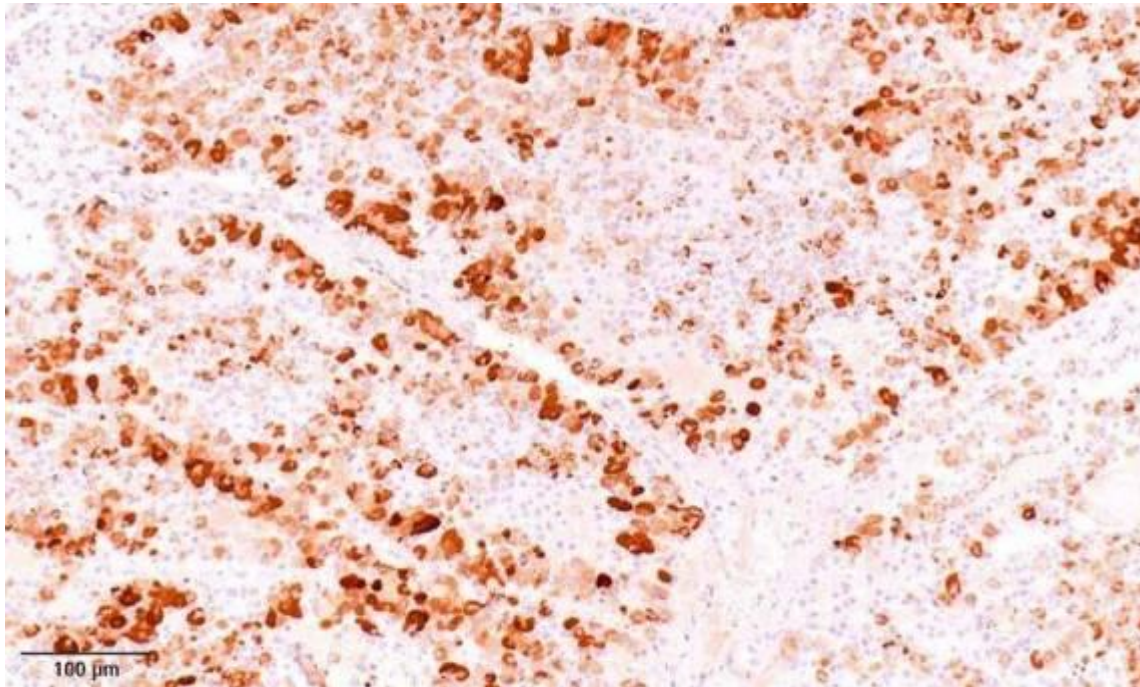


Abbildung 4.2.22 Immunhistochemischer Nachweis von Kalzitinin, in einem oxyphilen Adenom. Kalzitininhaltige C-Zellen sind braun markiert.

Elektronenmikroskopisch konnten zahlreiche Onkozyten, die durch den Mitochondrienreichtum charakterisiert sind, nachgewiesen werden, wobei ein Teil der onkozytären Zellen kolloidhaltige Follikel begrenzten und demnach transformierte Follikelepithelzellen darstellen, einige onkozytäre Zellen beinhalteten hingegen einzelne sekretorische Granula und sind dementsprechend am ehesten als umgewandelte C-Zellen anzusprechen. Daneben fanden sich zahlreiche unveränderte C-Zellen, die durch den reichen Gehalt an elektronendichten sekretorischen Granula im Zytoplasma gekennzeichnet sind, detektiert werden (Abbildung 4.2.23).



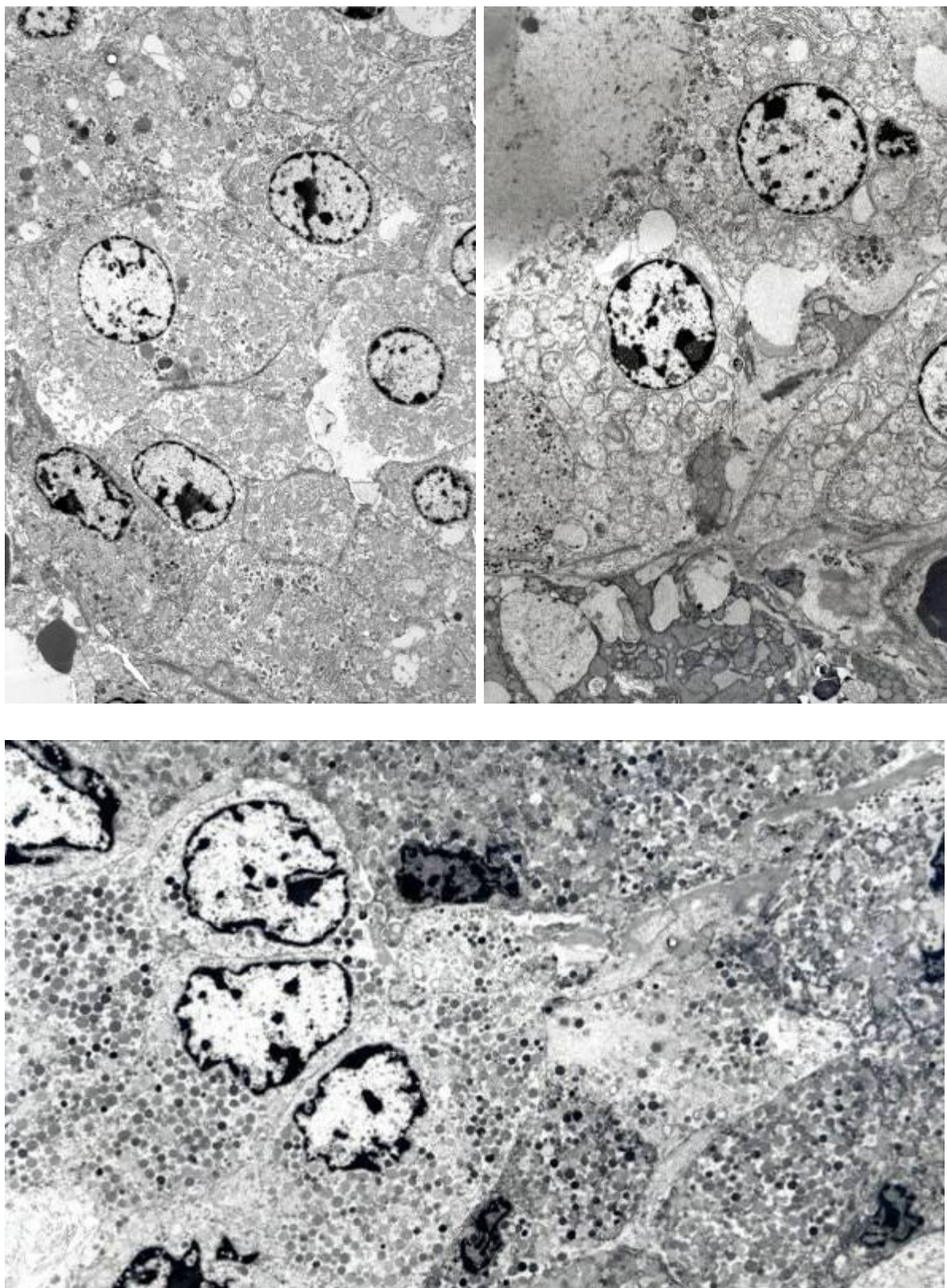


Abbildung 4.2.23 Elektronenmikroskopische Befunde des oxyphilen Adenoms. Oben links: Onkozyten mit zahlreichen Mitochondrien, z.T. mit einzelnen elektronendichten Granula (Pfeil). Oben rechts: onkozytäre Follikelepithelzellen um Kolloid (links unten im Bild). Unten unveränderte C-Zellen mit elektronendichten sekretorischen Granula.

Aufgrund des reichlichen Vorkommens oxyphiler Zellen wurde die Diagnose oxyphiles (Hürthlezell-) Adenom gestellt.

Das Auftreten sowohl neoplastischer onkozytär transformierter Follikelepithelzellen als auch größerer Ansammlungen von C-Zellen im Tumor lässt an das gemischte Medulläre (C-Zell-) und Follikelzellkarzinom des Menschen denken, wobei diese Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder bei Folgeuntersuchungen meist in Lymphknoten metastasieren und daher im Gegensatz zu dem beschriebenen Tumor des Pferdes immer als Karzinom klassifiziert werden müssen.

#### 4.2.6.2.1.2 Papilläres Adenom

In der Schilddrüse einer 23 Jahre alten Ungarischen Warmblutstute wurde eine überwiegend zystische Umfangsvermehrung identifiziert (Abbildung 4.2.24), histologisch konnte ein papilläres Adenom diagnostiziert werden (Abbildung 4.2.25).

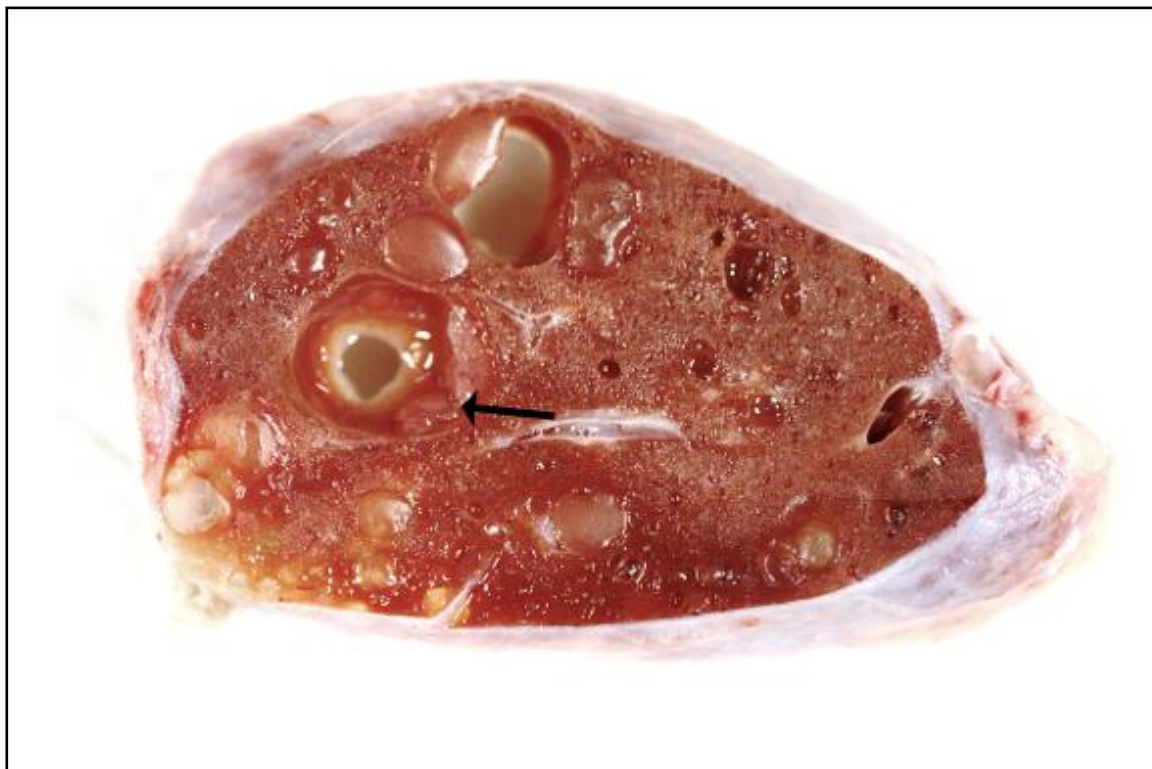
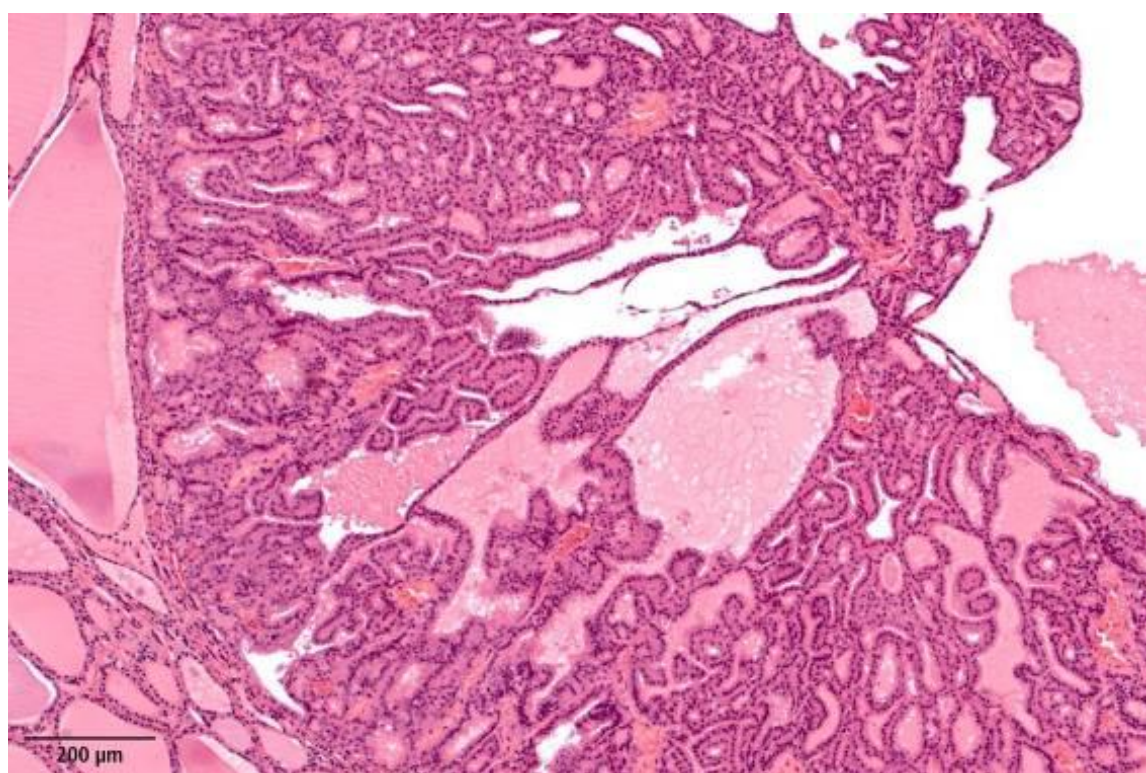
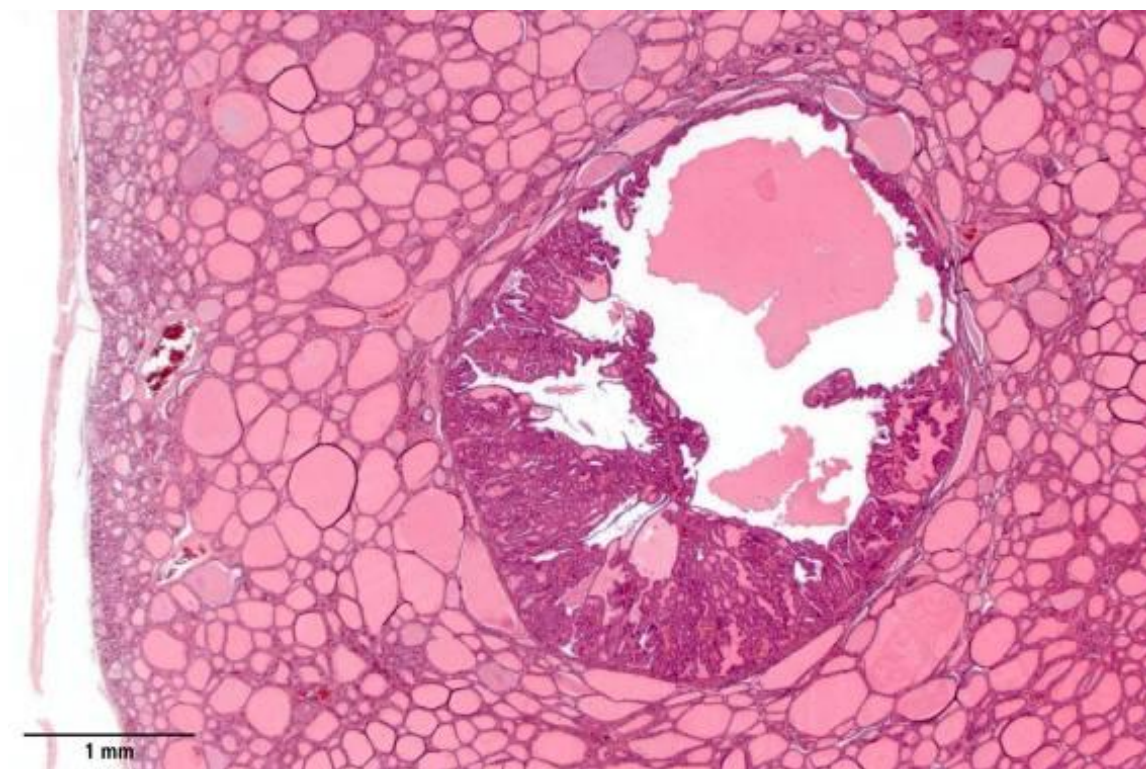


Abbildung 4.2.24 Querschnitt einer Schilddrüse mit einem papillären Adenom (S324/12). Der Pfeil kennzeichnet das papilläre und zystische Adenom. Daneben sind multiple Zysten und zystische kolloidgefüllte Follikel zu erkennen.





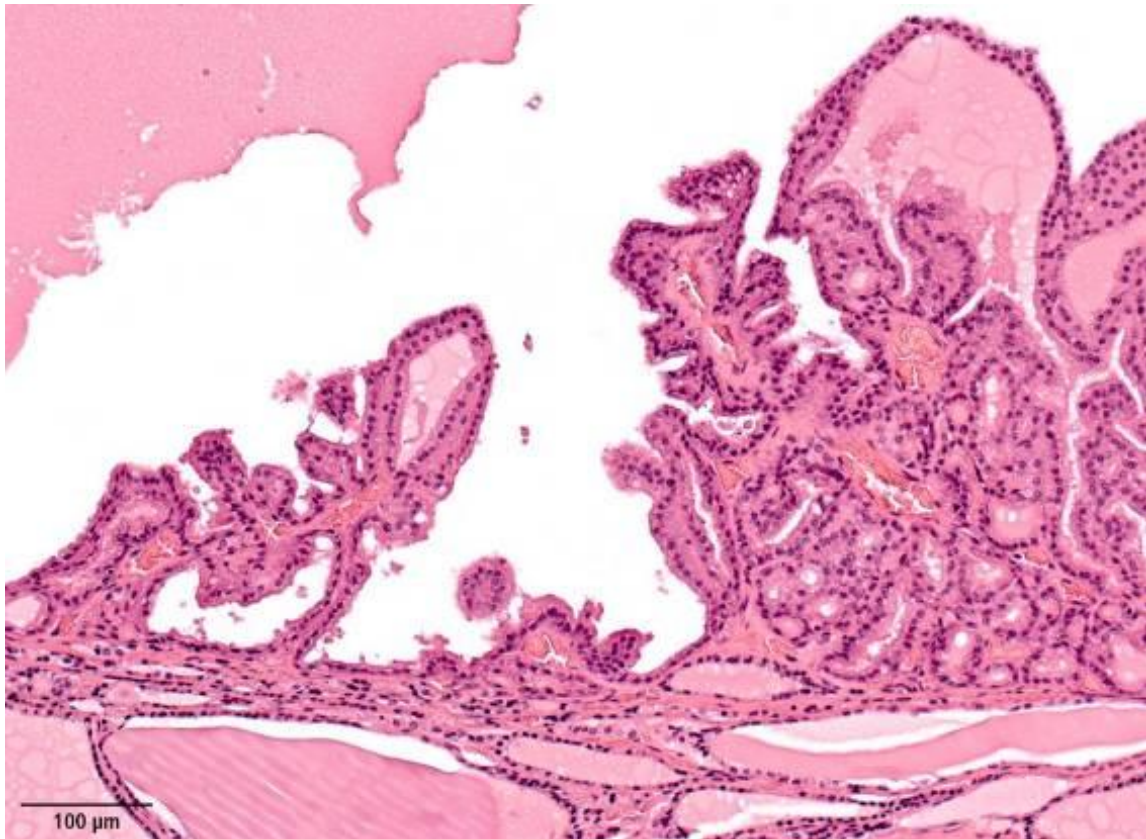


Abbildung 4.2.25 Papilläres Schilddrüsenadenom einer 23 Jahre alten Warmblutstute (S822/09). Oben: ca. 3 mm großes, gut begrenztes, teils zystisches papilläres Adenom; Mitte: Papillen ragen in das Zentrum des Tumors; Unten: papilläres Wachstum von der Peripherie zum Zentrum des Tumors, reguläres einschichtiges isoprismatisches Follikelepithel, dezenter bindegewebiger Grundstock, geringgradige Kompression des unveränderten Parenchyms (unten im Bild). Färbung HE.

#### 4.2.6.2.1.3 Solid/Trabekuläre Adenome

Trabekulär/solide Adenome wurden bei 2 Großpferdwallachen und je einer Großpferd- und einer Ponystute diagnostiziert. Die Tiere waren 16, 20, 22 und 26 Jahre alt, die Schilddrüsen wogen 33-36 g (7,4-7,6 g/100kg). Drei Tiere zeigten nur einen Tumor (Abbildung 4.2.26), die 16 Jahre alte Warmblutstute zeigte multiple Adenome in einer Schilddrüse (Abbildung 4.2.27). Die Tumoren waren 1-3 cm groß und weißlich bis beige-rosa gefärbt.





Abbildung 4.2.26 Querschnitt durch eine Schilddrüse mit einem solid/trabekulärem Adenom (S1287/10). Der Tumor war etwa 3 x 2 x 2 cm groß, gut begrenzt und weißlich gefärbt. Balken: 5mm.



Abbildung 4.2.27 Querschnitt durch eine Schilddrüse mit multiplen solid/trabekulären Adenomen (S519/11). Eine 16 Jahre alte Warmblutstute zeigt bis zu 1 cm große multiple und multinoduläre Umfangsvermehrungen in einer Schilddrüse, die teils beige, teils bräunlich gefärbt und von einer deutlichen Bindegewebskapsel umgeben sind.

Die Adenome waren von einer Bindegewebskapsel umgeben und färbten immunhistochemisch positiv für Thyroglobulin und Synaptophysin, die Reaktivität für Zytokeratin fiel schwach aus. Bei zwei Adenomen, die über 2 cm groß waren, konnten regressive Veränderungen im Zentrum der Tumoren gefunden werden (Abbildung 4.2.28, Abbildung 4.2.29).

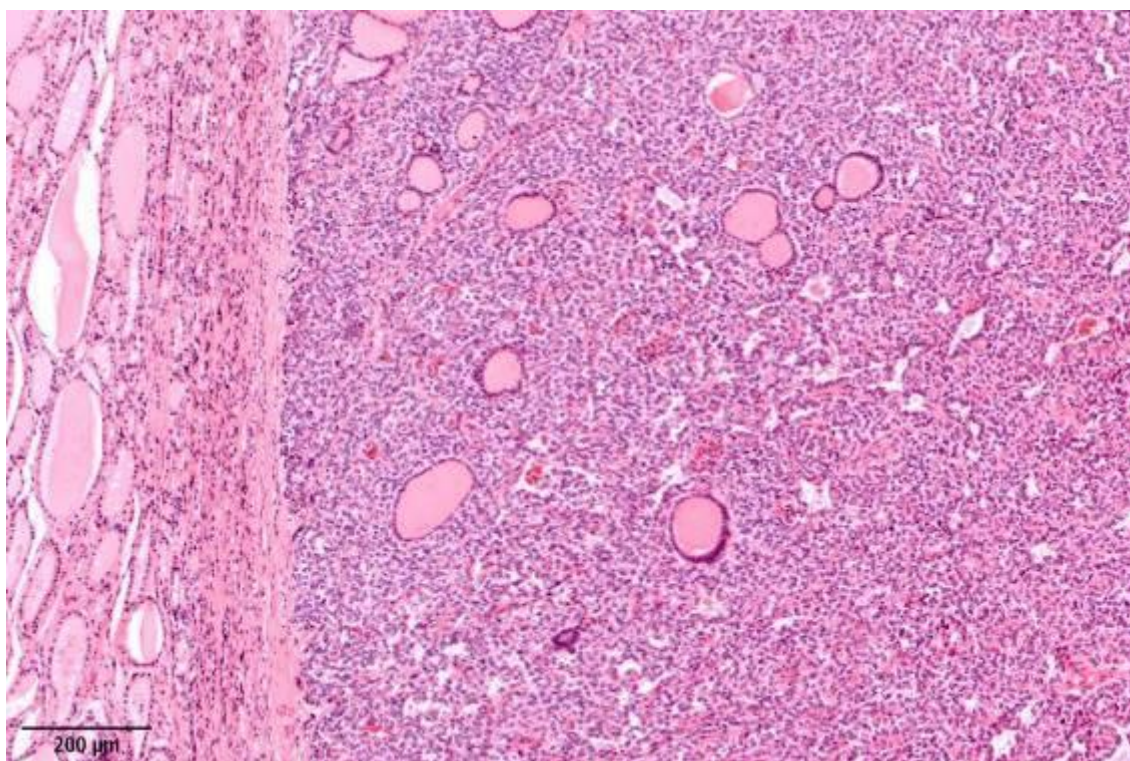
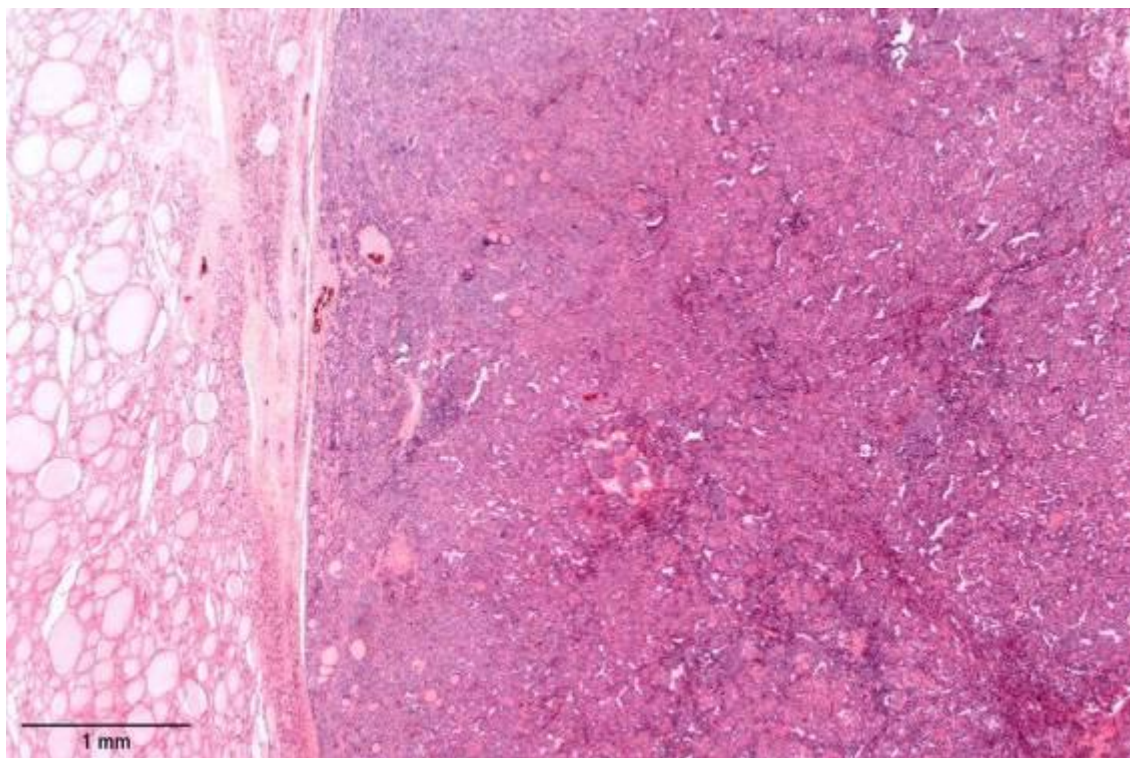


Abbildung 4.2.28 Trabekulär/solides Adenom eines 26 Jahre alten Englischen Vollblutwallachs (1287/10). Der Tumor ist von einer Kapsel begrenzt, komprimiert das angrenzende Parenchym und zeigt überwiegend trabekulär/solides Wachstum. Färbung HE.



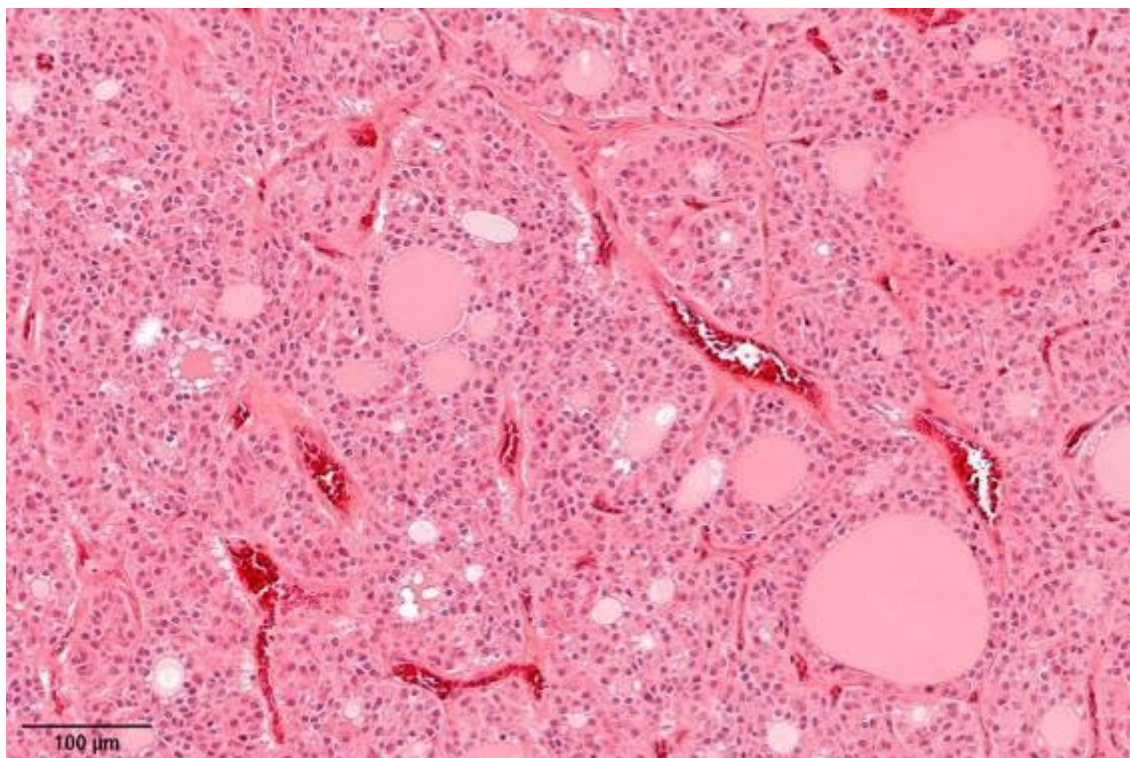
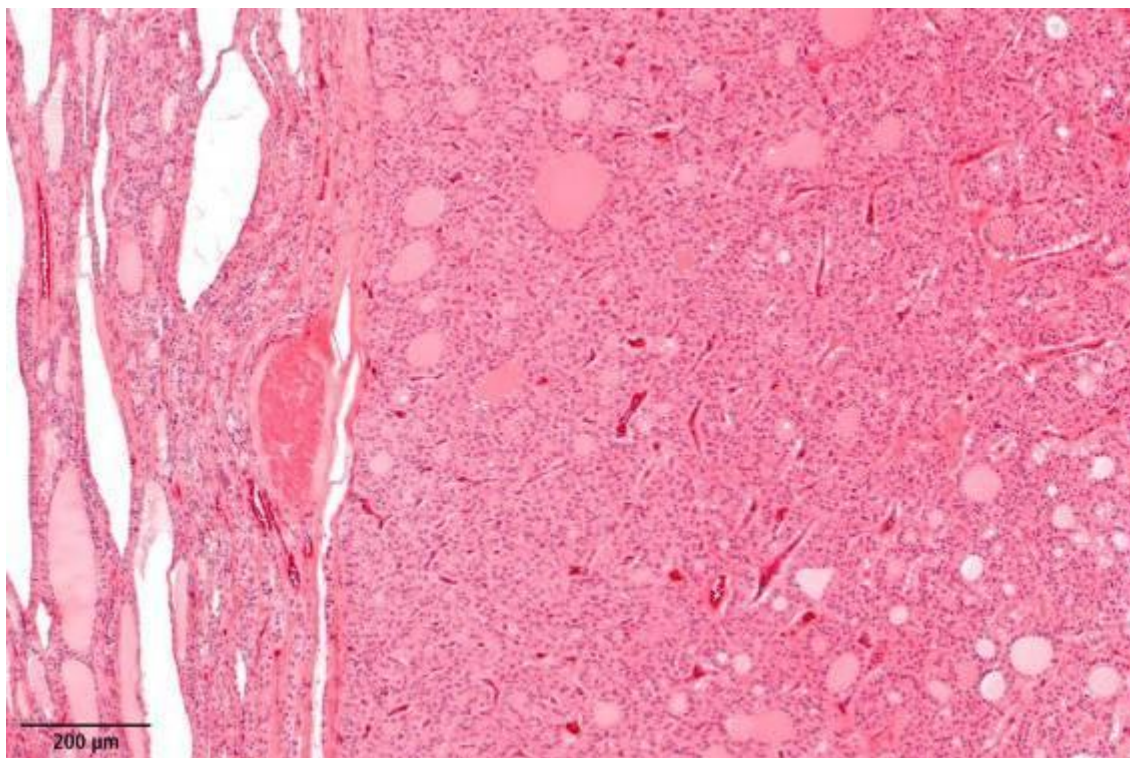


Abbildung 4.2.29 Trabekulär/solides Adenom eines 20 Jahre alten argentinischen Polowallachs (1283/09). Der 3 x 3 x 2,5 cm große Tumor ist von einer Kapsel begrenzt, komprimiert das angrenzende Parenchym und zeigt überwiegend trabekulär/solides Wachstum. Zentral zeigt der Tumor einen kolloidgefüllten Hohlraum und angrenzend regressive Veränderungen (Bilder oben, rechts im Bild). Färbung HE.



Bei einem Tier (1287/10) waren zusätzlich Adenome in der Nebennierenrinde und Pars intermedia der Hypophyse und bei einem weiteren ein Somatotropinom der Pars distalis der Hypophyse zu diagnostizieren (1283/09).

#### 4.2.6.2.1.4 Solid/trabekulär bis mikrofollikuläre Adenome

Ein 25 Jahre alter Ponywallach (1213/08, Abbildung 4.2.30) und eine 30 Jahre alte Großpferdstute (271/09) zeigten jeweils ein solid/trabekuläres bis mikrofollikuläres Adenom in einer Schilddrüse. Die Tumoren waren 1,5 bis 2 cm im Durchmesser, weißlich bis beige gefärbt und gut begrenzt. Histologisch konnte eine teils deutliche Bindegewebskapsel dargestellt werden und es fanden sich einzelne bizarr geformte zystische Follikel (**Abbildung 4.2.31**).



Abbildung 4.2.30 Querschnitt durch eine Schilddrüse mit einem solid/trabekulären bis mikrofollikulären Adenom. Der 25 Jahre alte Isländerwallach (S1213/08) zeigt ein etwa 1 cm im Durchmesser großes, gut begrenztes, beige gefärbtes, teils solides (linke Tumorseite) teils follikuläres Adenom (rechts und oben).

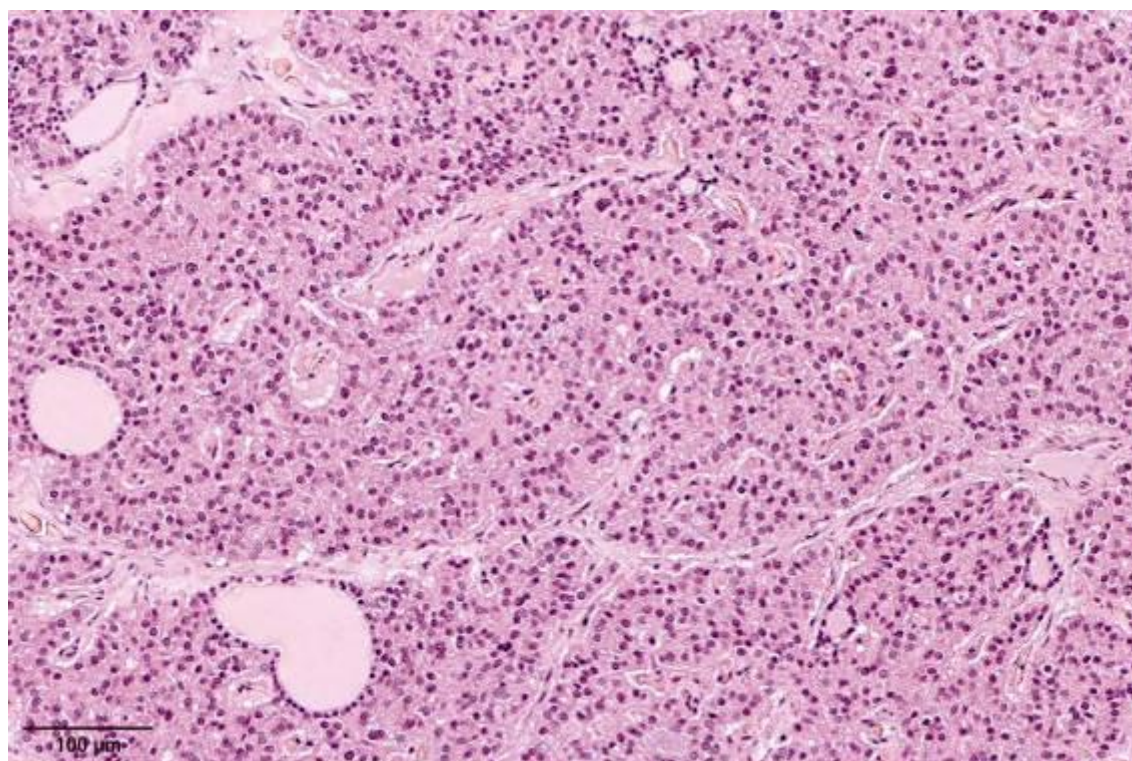
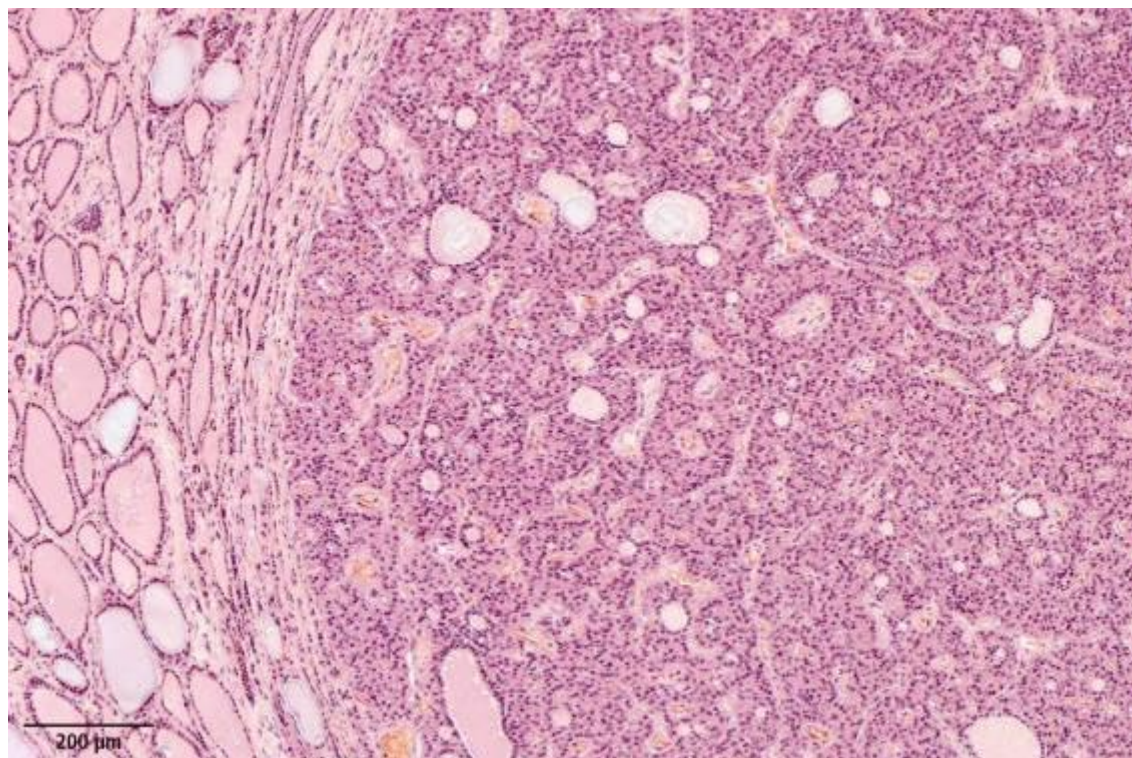


Abbildung 4.2.31 Solid/trabekuläres bis mikrofollikuläres Adenom eines 25 Jahre alten Ponywallachs (1213/08). Der etwa 1,5 cm im Durchmesser große Tumor zeigt eine deutliche Bindegewebskapsel und ist von Bindegewebssepten durchzogen. Das Adenom zeigt ein teils solid/trabekuläres teils mikrofollikuläres Wachstum sowie einzelne zystische Follikel. Färbung HE.



#### 4.2.6.2.1.5 Mikrofollikuläres Adenom

Eine 14 Jahre alte Warmblutstute (859/08) zeigt ein 1 cm großes gut begrenztes weißliches Adenom in einer Schilddrüse (Abbildung 4.2.32). Histologisch war der Tumor durch eine Bindegewebskapsel und Kompression des umgebenden Parenchyms gekennzeichnet und wies zahlreiche kleinere Follikel auf (Abbildung 4.2.33).



Abbildung 4.2.32 Querschnitt durch einen Teil der Schilddrüse mit einem mikrofollikulären Adenom. Die 14 Jahre alte Warmblutstute zeigte ein ca. 1 cm großes hellbraunes Adenom in einer Schilddrüse.

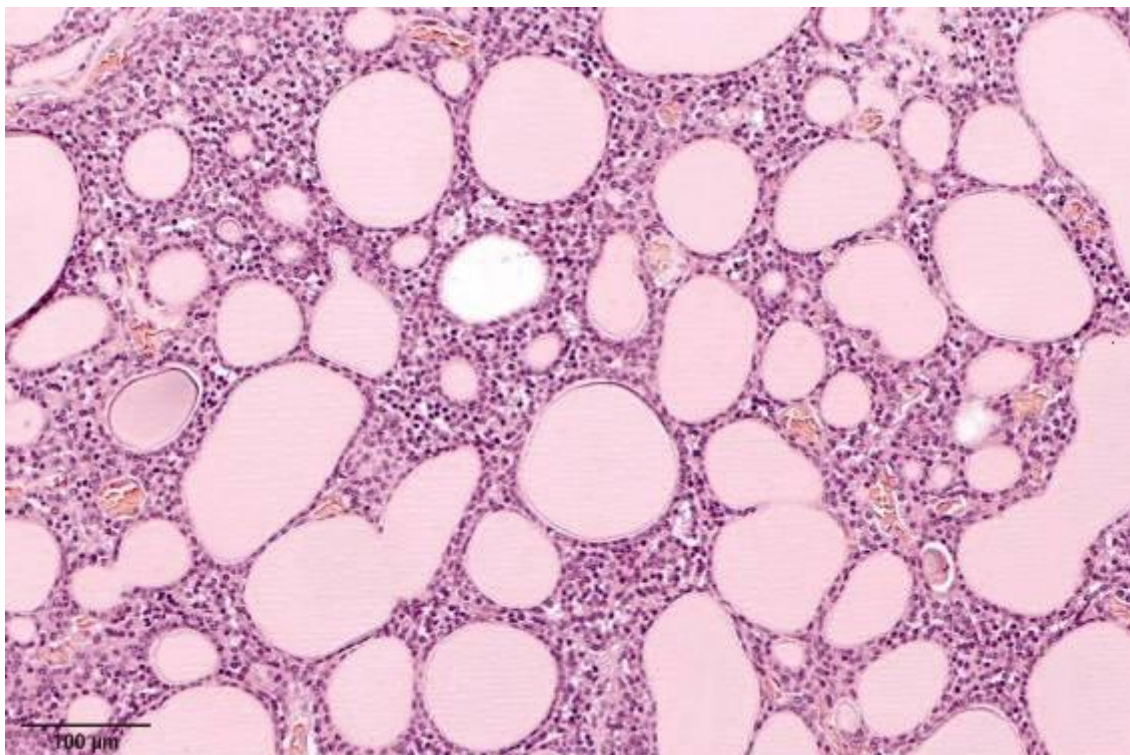
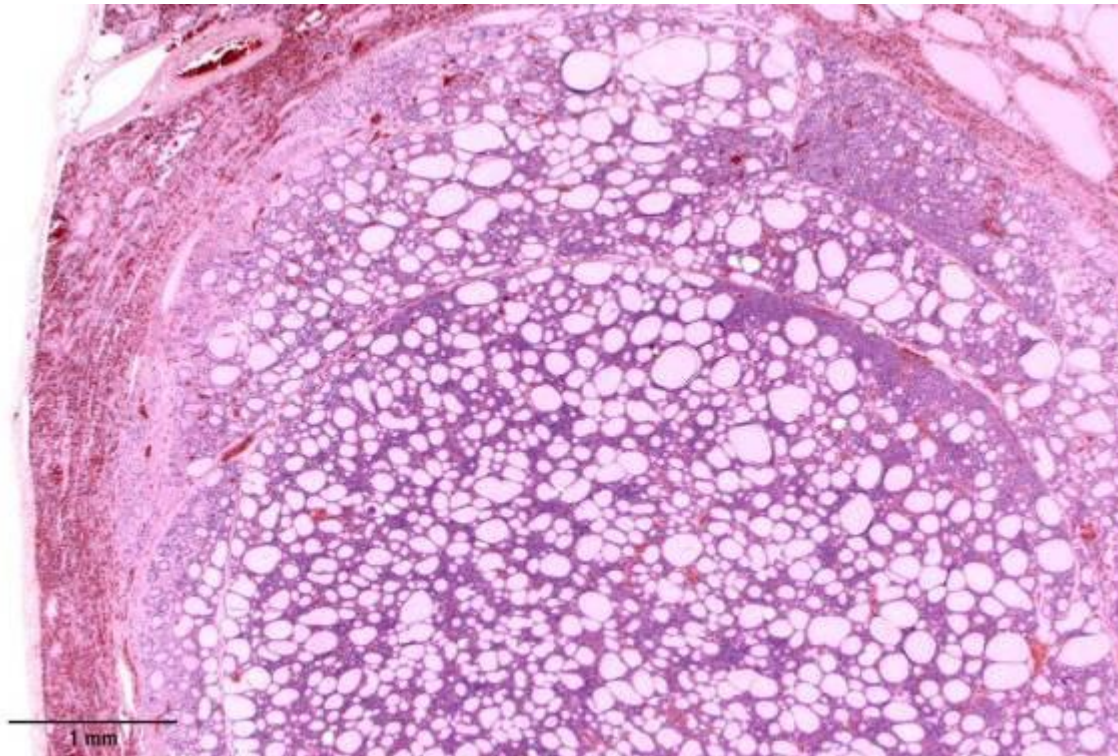


Abbildung 4.2.33 Mikrofollikuläres Adenom einer 14 Jahre alten Warmblutstute. Der etwa 7 mm große Tumor zeigt eine deutliche Bindegewebskapsel und Kompression des umgebenden Parenchyms sowie zahlreiche kleine Follikel. Färbung HE.

#### 4.2.6.2.1.6 C-Zell Adenom

Eine 24 Jahre alte Arabische Vollblutstute zeigte ein 2 x 1,5 x 1,5 cm großes C-Zell Adenom. Der Tumor war makroskopisch in sich knotig, gut begrenzt und zeigte eine beige, speckige Schnittfläche (Abbildung 4.2.34).



Abbildung 4.2.34 Querschnitt einer Schilddrüse mit einem C-Zelladenom. Die 25 Jahre alte Arabische Vollblutstute zeigt eine knotige beige-farbene 2 x 2 x 1,5 cm große Umfangsvermehrung einer Schilddrüse.

Histologisch zeigte der Tumor ein überwiegend inselartiges Wachstum mit einzelnen unterschiedlich großen kolloidgefüllten Follikeln. Die Tumorzellen waren durch eine auffällige Anisozytose und –karyose gekennzeichnet, der Tumor war jedoch gut begrenzt und zeigte keine Tumorzellinvasion der Kapsel (Abbildung 4.2.35). Immunhistochemisch markierten alle Tumorzellen positiv mit einem Antikörper gegen NSE und Synaptophysin und zahlreiche Gruppen an Zellen reagierten stark, manche schwach positiv für Chromogranin A und Kalzitinin. Die Tumorzellen waren Thyroglobulin negativ, die in dem Tumor enthaltenen Follikelepithelzellen hingegen markierten positiv mit Thyroglobulin.



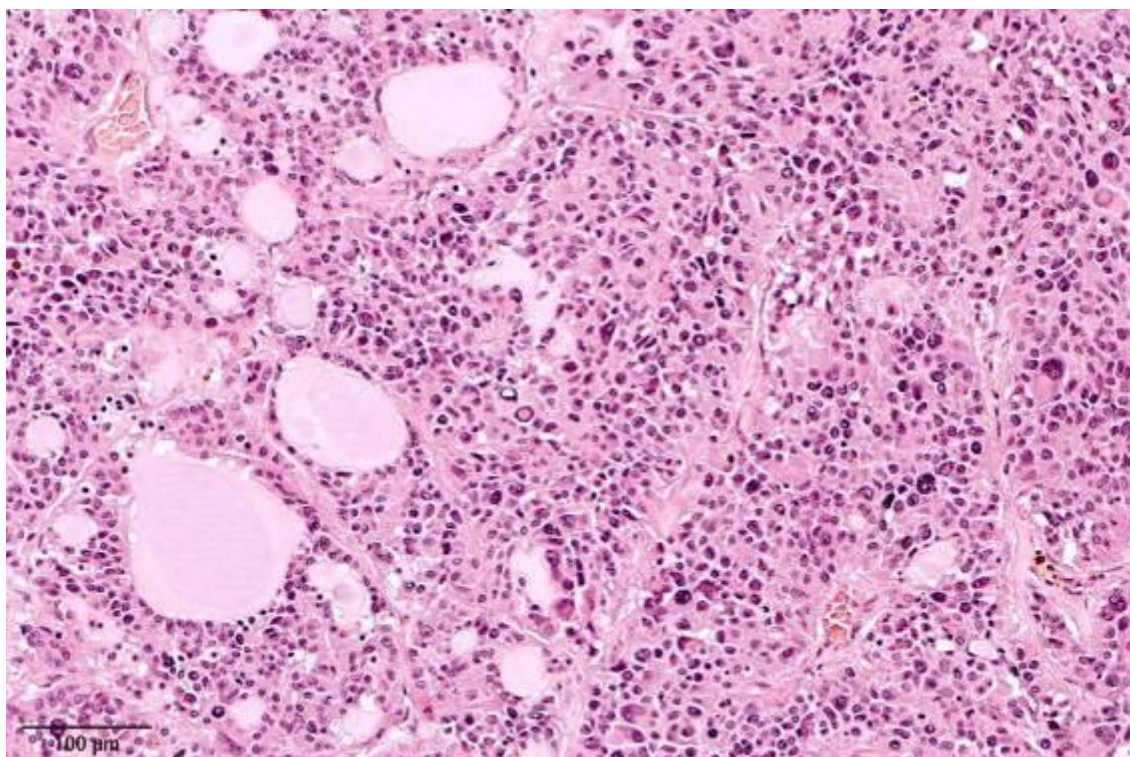
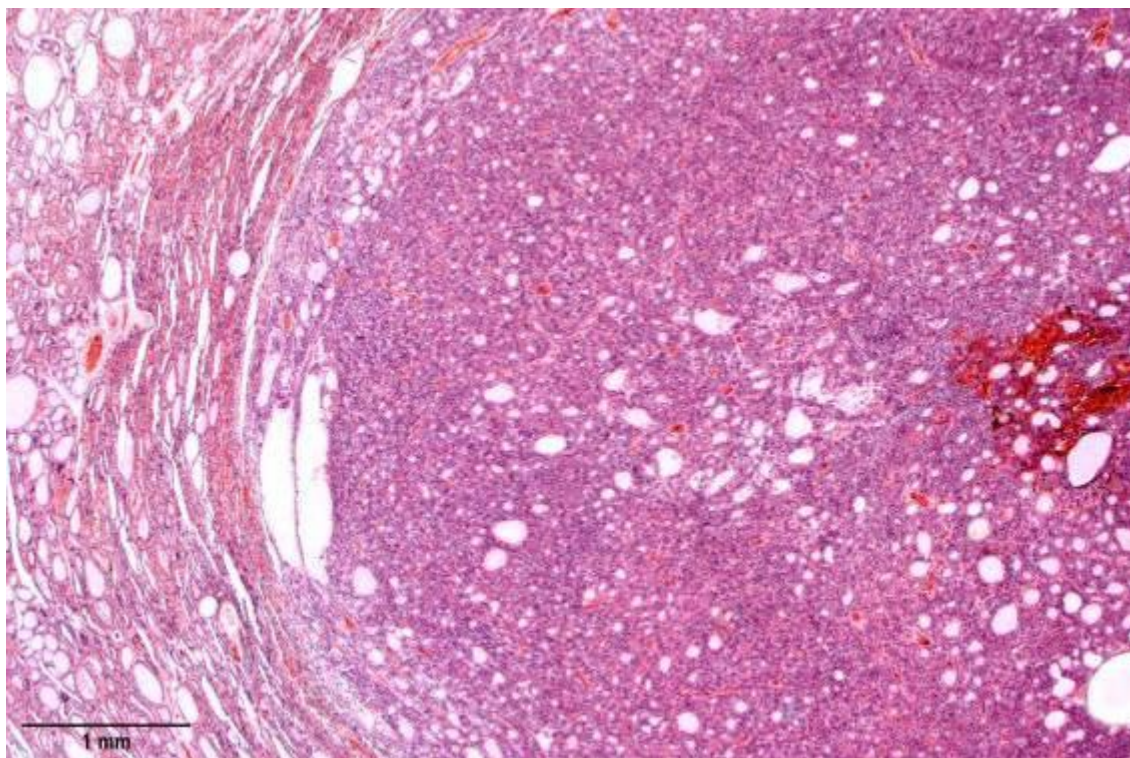


Abbildung 4.2.35 C-ZellAdenom einer 24 Jahre alten Arabischen Vollblutstute. Der etwa 1,5 cm große Tumor ist gut begrenzt und zeigt ein überwiegend inselartiges Wachstum mit eingeschlossenen kleinen kolloidgefüllten Follikeln. Die Tumorzellen weisen eine deutliche Anisozytose und –karyose auf und zeigen eosinophile Pseudoinklusionen **in den Zellkernen (unten, Bildmitte)**. Färbung HE.

#### **4.2.6.2.1.7 Fokale Hyperplasie**

Ein 12 Jahre alter Warmblutwallach zeigte eine multinoduläre Umfangsvermehrung der Schilddrüse mit fokaler Fibrosierung. Eine 7 Jahre alte Westfälische Warmblutstute wies eine etwa 1 cm große Umfangsvermehrung am Rand einer Schilddrüse auf. Die Zellen in den Veränderungen bei beiden Tieren waren inselartig angeordnet, von gefäßführenden Bindegewebssepten umgeben und markierten positiv mit Anti-Thyroglobulin. Der Nachweis anderer Antigene (Synaptophysin, Zytokeratin, Parathormon, Kalzitonin und CD18) verlief negativ. Bei beiden Tieren waren die Knoten nicht von einer Bindegewebskapsel umgeben und das umgebende Parenchym zeigte keine Kompression. Beide Umfangsvermehrungen wurden daher als fokale Follikelzellhyperplasien beurteilt (Abbildung 4.2.36).



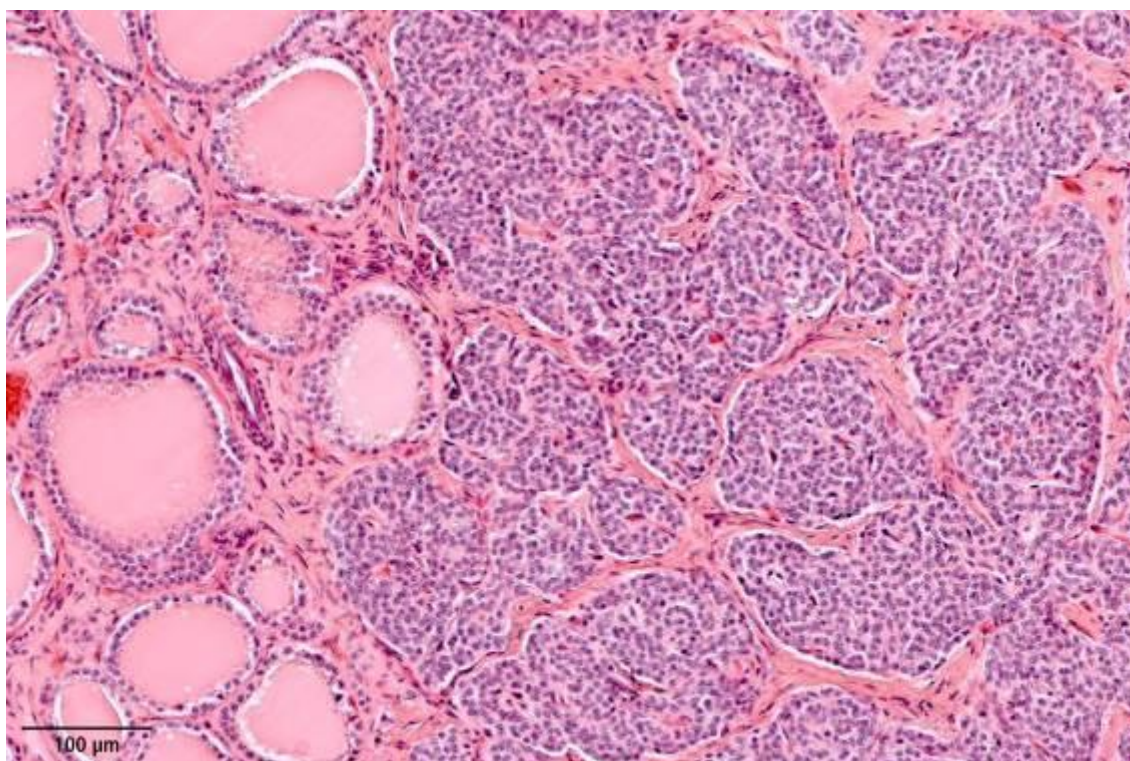
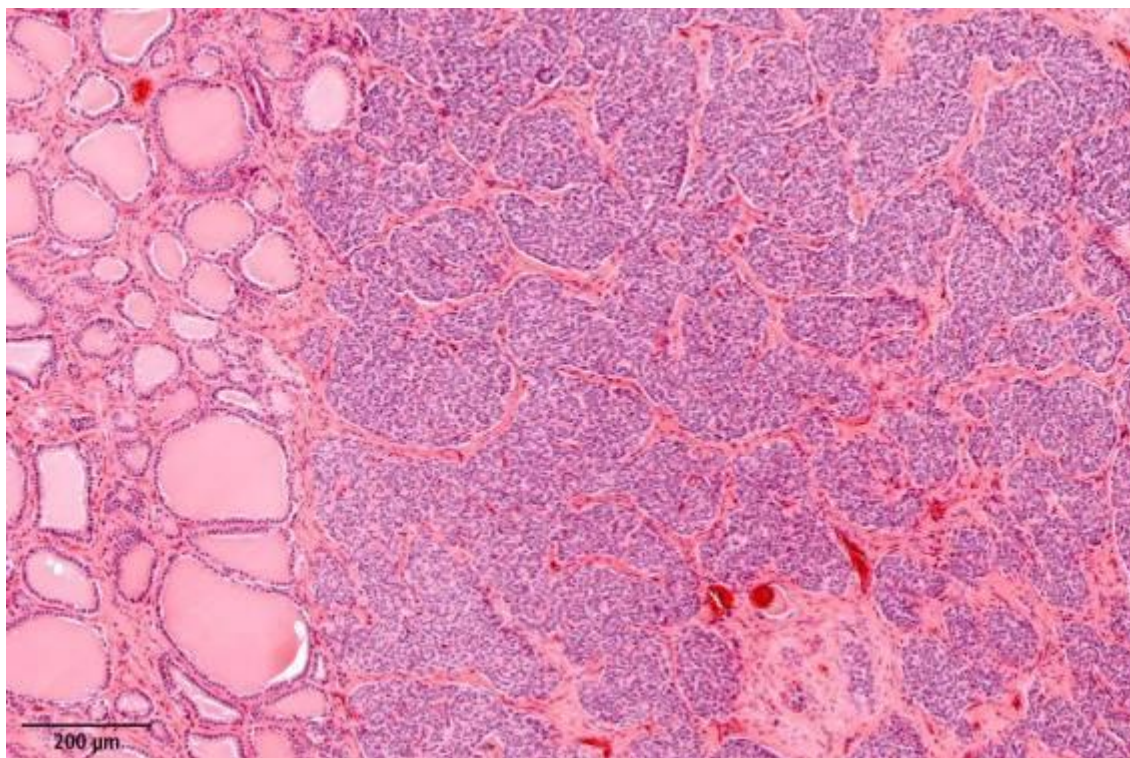


Abbildung 4.2.36 Fokale Follikelzellhyperplasie bei einem 12 Jahre alten Warmblutwallach (1089/10). Die makroskopisch auffällige Veränderung zeigte histologisch keine Kapsel und keine Kompression des umgebenden Parenchyms. Inseln aus Follikelepithelzellen sind von gefäßführenden Bindegewebssepten umgeben. Färbung HE.



#### **4.2.7 Metastasen in der Schilddrüse**

Bei einem 20 Jahre alten Französischen Warmblutwallach wurde eine Metastase eines retroperitonealen extraadrenalen Paraganglioms identifiziert. Die Metastase war 2 mm groß, und zeigte eine deutliche Bindegewebskapsel, die in mehreren Lokalisationen durch Tumorzellverbände infiltriert wurde. Die Tumorzellen waren in Nestern angeordnet und das Zytoplasma markierte positiv für die verschiedenen neuroendokrinen Marker (NSE, Chromogranin A, Synaptophysin), sowie für Kalzitinin. Im Tumor waren vereinzelt S 100 positive Sustentakularzellen nachweisbar wohingegen die Markierung mit Zytokeratin negativ ausfiel (Abbildung 4.2.37).

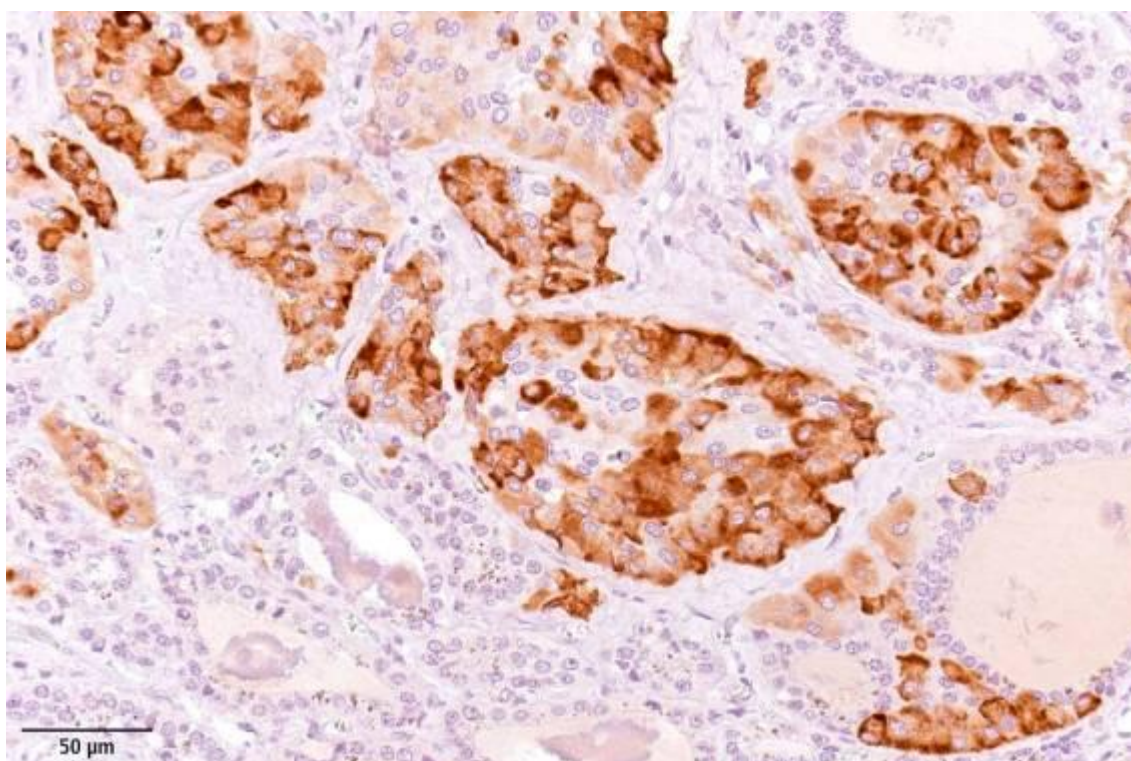
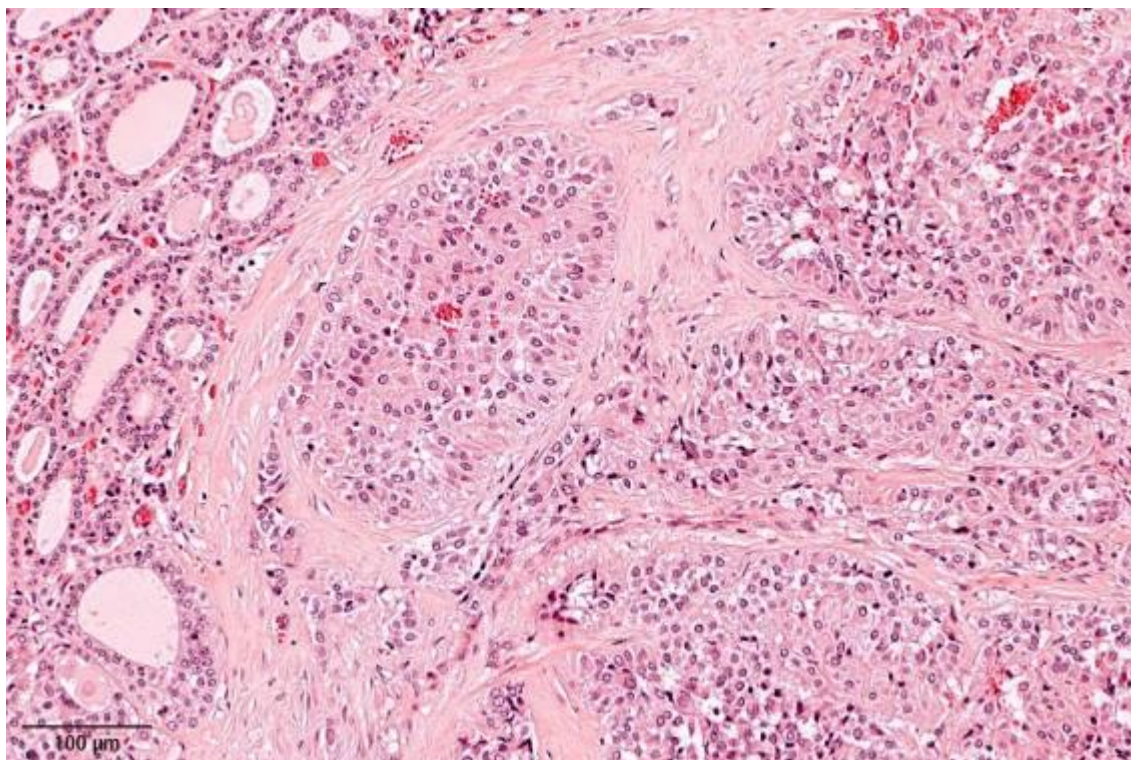


Abbildung 4.2.37 Paragangliommetastase in der Schilddrüse bei einem 20 Jahre alten französischen Warmblutwallach (S642/09). Oben: Die Schilddrüsenmetastase zeigt eine prominente Bindegewebskapsel und –stroma sowie Invasion von Tumorzellen in die Kapsel und das umgebende Schilddrüsenparenchym. Färbung HE. Unten: Immunhistochemischer Nachweis von Kalzitinin: Die Tumorzellen markieren positiv, Follikelepithelzellen markieren nicht. Verstreute Tumorzellgruppen sind im Schilddrüsenparenchym zu erkennen.

Bei einer 26 Jahre alten Großpferdstute ohne Rassenangabe waren beide Schilddrüsen mit Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms aus dem Bereich des Kehlkopfes infiltriert sowie entzündlich alteriert. Die Tumorzellen markierten positiv mit Antikörpern gegen Pan-Zytokeratin und waren Thyroglobulin negativ (Abbildung 4.2.38).



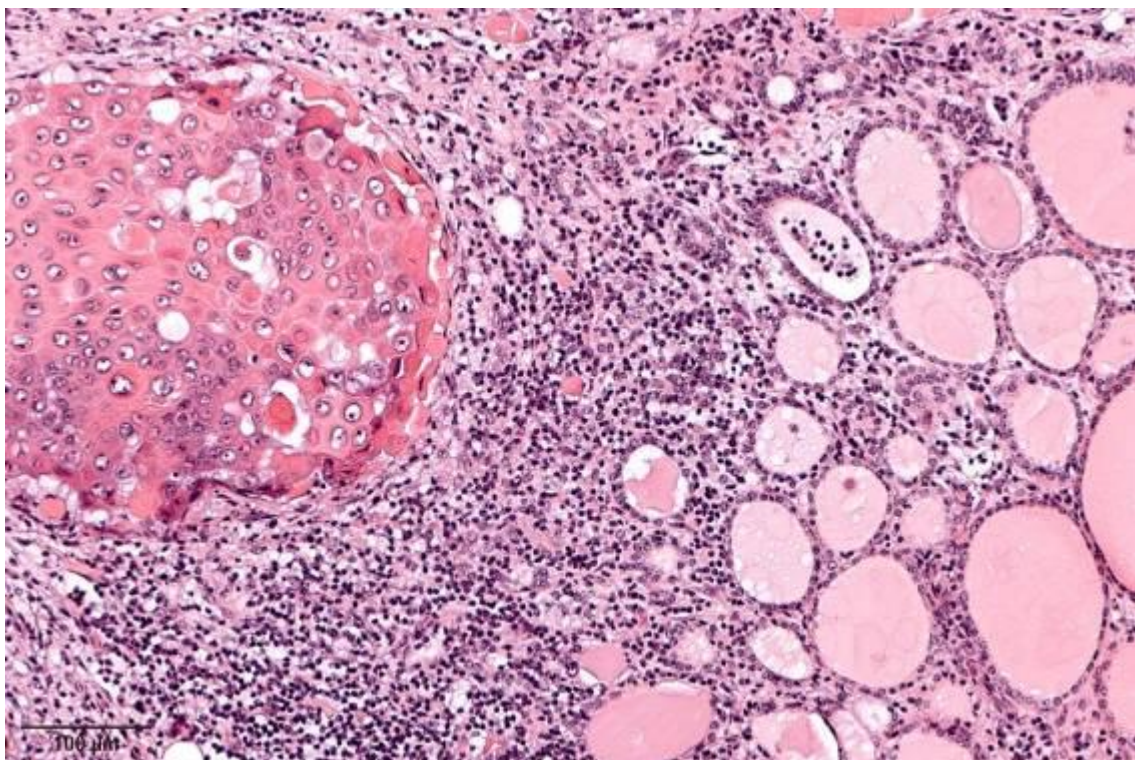
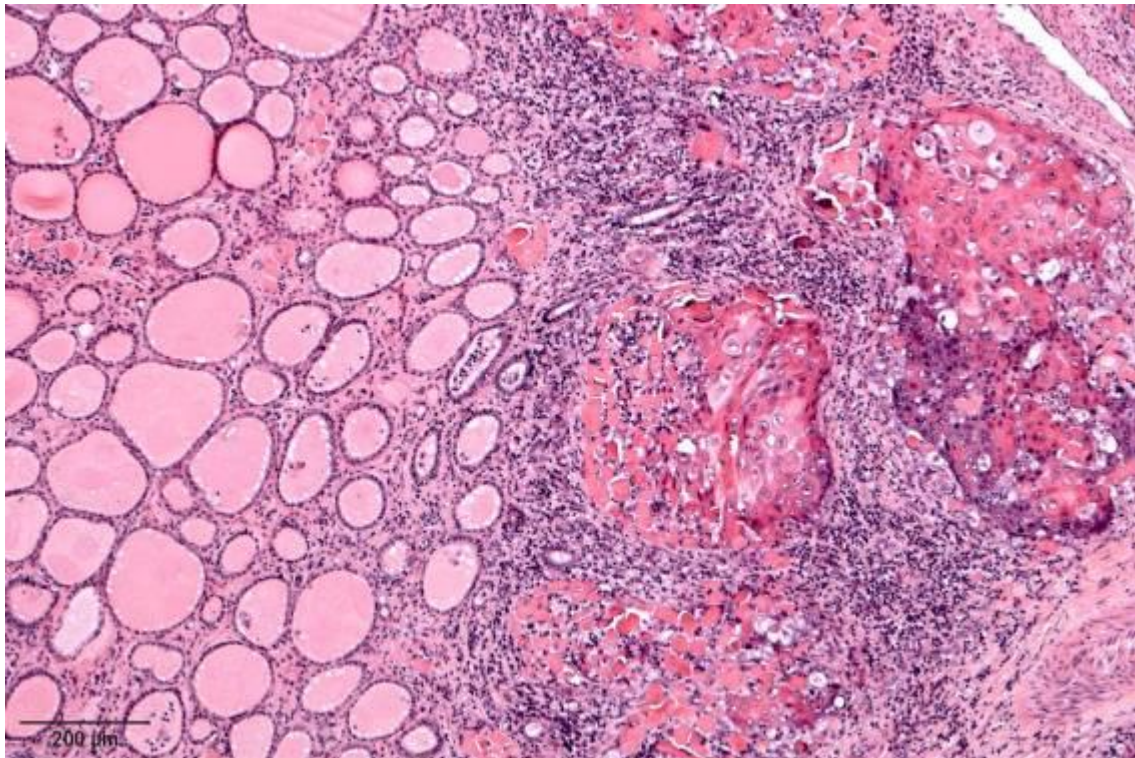


Abbildung 4.2.38 Plattenepithelkarzinominvasion in die Schilddrüse bei einer 26 Jahre alten Warmblutstute (S743/11). Hochgradig entzündlich alteriertes Tumorgewebe in der ansonsten unveränderten Schilddrüse.



#### 4.2.8 Zystische Veränderungen

Zysten in und neben den Schilddrüsen wurden bei 12 Tieren diagnostiziert. Bei 5 Tieren waren die Zysten um die Schilddrüsen gelegen, bei zwei dieser Zysten handelte es sich um mediane Zysten (Abbildung 4.2.39).

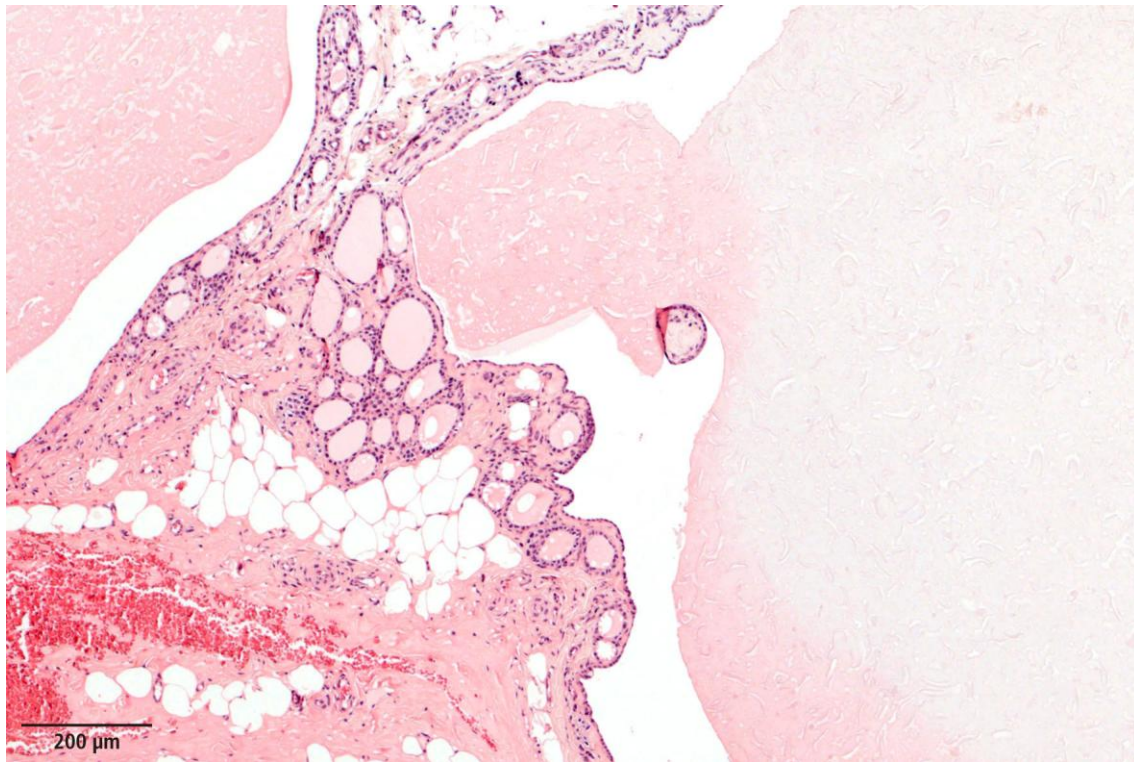


Abbildung 4.2.39 Mediane Zyste bei eine 12 Jahre alten Österreichischen Warmblutwallach (S874/09). In der Zystenwand sind kolloidgefüllte Follikel erkennbar. Färbung HE.

Bei einem Tier wurde eine Kürsteiner'sche Zyste der Nebenschilddrüse (Abbildung 4.2.40), bei einem weiteren wurde eine Ultimobranchialkörperzyste diagnostiziert, bei 6 Tieren waren die Zysten im Schilddrüsenparenchym gelegen und sind daher als Follikelzysten anzusehen.

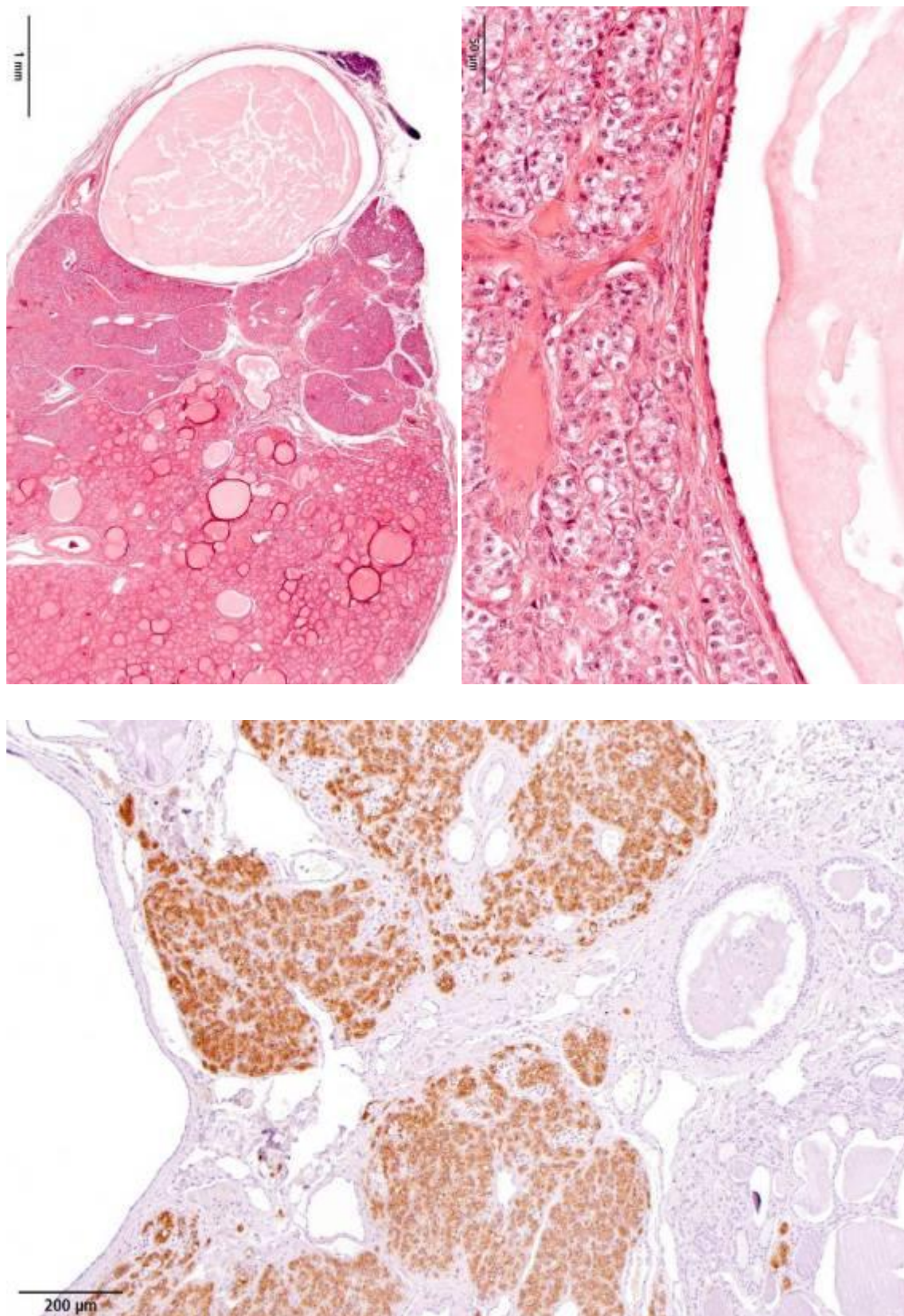


Abbildung 4.2.40 Kürsteiner'sche Zyste bei einem 17 Jahre alten Oldenburger Warmblut Wallach. Oben: Die Zyste ist am Rand der Nebenschilddrüse gelegen und von von Flimmerepithel ausgekleidet. Färbung HE. Unten: Immunhistochemischer Nachweis von Parathormon in der Nebenschilddrüse (braun gefärbte Zellen), Schilddrüsengewebe markiert nicht.



#### 4.2.9 Sonstige Befunde

Bei acht Tieren wurde Nebenschilddrüsengewebe neben oder im Schilddrüsenparenchym gefunden, wovon ein Tier eine Kürsteiner'sche Zyste aufwies (s.o.). Bei zwei Fohlen (ein Warmbluthengst-, ein Vollblutstutfohlen) konnte Thymusgewebe an einem Schilddrüsenpol identifiziert werden (Abbildung 4.2.41).

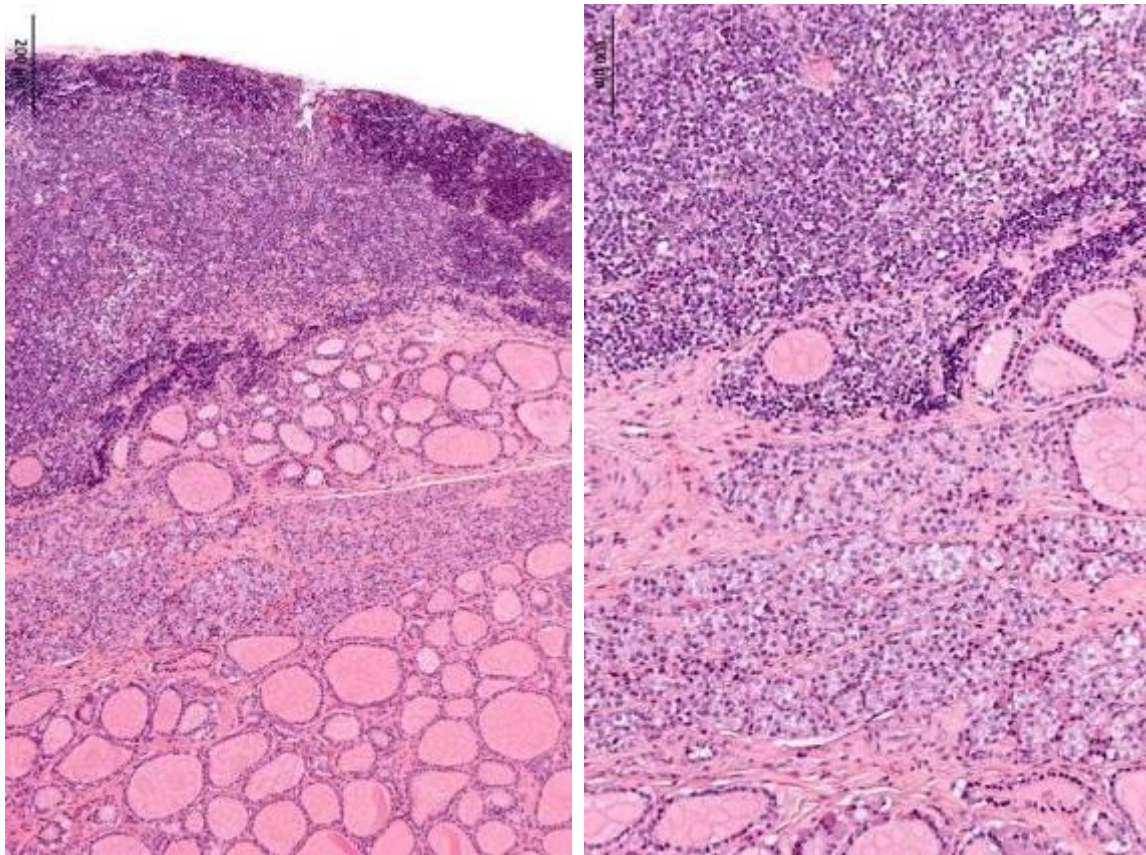


Abbildung 4.2.41 Thymus und Nebenschilddrüse an einem Schilddrüsenpol eines 1 Tag alten Vollblutstutfohlens (757/09). Thymus am oberen Bildrand und Nebenschilddrüsengewebe (unter dem Thymus). Färbung HE.

## 5 Diskussion

Inhalt und Ziel dieser Doktorarbeit war es, die altersassoziierten morphologischen Veränderungen der Schilddrüse des Pferdes zu untersuchen. Das Untersuchungsmaterial entstammte dem Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie der Universität München. Es wurden 135 Schilddrüsenpräparate sowohl makroskopisch, als auch histologisch einer eingehenden Untersuchung unterzogen.

### 5.1 Pigmenteinlagerung und Kristalle

Lipofuszin entsteht bei der Oxidation von ungesättigten Fettsäuren in Lysosomen. Bei erhöhtem Iodanfall in der Schilddrüse entstehen vermehrt freie Radikale, welche Lipidperoxidation und Lipofuszinentstehung begünstigen ([Mahmoud, Colin et al. 1986](#)). Bei verschiedenen Erkrankungen kann eine verstärkte Lipofuszinablagerung vorkommen, häufig wird Lipofuszin jedoch in verschiedenen Organen (z.B. Leber, Herz, Nervenzellen, Nebennieren) bei älteren Tieren gefunden, bei denen keine spezifischen Erkrankungen vorliegen ([Schmidt and Dahme 2007](#)). Lipofuszin wurde auch als „Alterspigment“ bezeichnet, da sein Vorkommen das Zellalter und den residualen Charakter der intrazellulär gespeicherten Substanzen kennzeichnet ([Riede, Saeger et al. 1995](#)).

In der vorliegenden Studie wurden die Einlagerungen von Lipofuszin in den Follikelepithelzellen nach Häufigkeit des Auftretens und in Korrelation zum Alter analysiert. Es konnte ein signifikanter altersabhängiger Anstieg des Grades der Lipofuszineinlagerungen in Schilddrüsenfollikelepithelien festgestellt werden. Eine Rasse- oder Geschlechtsabhängigkeit wurde nicht beobachtet. Auch andere Autoren beschreiben ein vermehrtes Vorkommen von Lipofuszineinlagerungen bei Pferden im Alter 16 und 20 Jahren ([Groth 1968](#)). Dalefield et al. (1994) hingegen fanden in den ersten 5 Jahren im Leben des Pferdes einen rapiden Anstieg der Pigmenteinlagerungen in der Schilddrüse und schließen daraus keine direkte Beziehung zwischen dem Alter und den Lipofuszineinlagerungen in den Schilddrüsen ([Groth 1968](#); [Dalefield and Palmer 1994](#)).



Oxalsäure wird täglich in geringen Mengen über die Nahrung aufgenommen. Die daraus produzierten Kalziumoxalatkristalle werden in unterschiedlichen Organen abgelagert. Dies kann erblich bedingt sein oder aus einem vermehrten Anfallen des Kalziumoxalates entstehen. In der Schilddrüse sieht man Oxalatkristalle sowohl in gesundem, als auch pathologisch verändertem Gewebe ([Katoh, Suzuki et al. 1993](#)).

Oxalatkristalle sind im Kolloid in den Schilddrüsenfollikeln lokalisiert und weisen mikroskopisch mannigfaltige Formen und Strukturen auf ([Shimizu, Hirokawa et al. 1999](#)).

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie ergaben, dass 16,3% der Proben Oxalatkristalle im Kolloid enthielten. Nur 0,7% der Schilddrüsen hingegen wiesen Verkalkungen von Follikelepithelzellen auf. Verkalkungen des Kolloids konnten sehr häufig beobachtet werden. Oxalatkristalle in menschlichen Schilddrüsen werden weit häufiger beschrieben als beim Pferd. Nach histologischen Untersuchungen von Katoh et al. wurden in 73,1% von 182 gesichteten Schilddrüsenproben Kalziumoxalatkristalle diagnostiziert ([Katoh, Suzuki et al. 1993](#)). Bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankungen sind sogar in allen untersuchten Fällen Kalziumoxalatkristalle in der Schilddrüse aufzufinden ([DeLellis and Williams 2004](#)). Oxalatablagerungen im Kolloid wird meist bei Patienten über 70 Jahre gefunden ([Katoh, Suzuki et al. 1993](#)), doch auch im Schilddrüsenkolloid jüngerer Patienten - sogar bei Säuglingen - wurden Oxalatkristalle gefunden ([Reid, Choi et al. 1987](#)). Diese Altersabhängigkeit konnten auch bei den Pferden in der vorliegenden Studie beobachtet werden und ist auch bei anderen Haussäugetieren bekannt ([Schmidt and Dahme 2007](#)). Eine Korrelation mit Rasse oder Geschlecht der Tiere bestand hingegen nicht. Eine Korrelation mit Rasse oder Geschlecht der Tiere bestand hingegen nicht. Auch beim Menschen wurde keine Korrelation zu Alter, Rasse, Geschlecht oder Krankheitsstatus und dem Auftreten von Oxalatkristallen beobachtet. Nach der Meinung der Autoren scheinen die Schilddrüsen der Säugetiere eine Affinität für die Anreicherung von Oxalatkristallen zu haben, denn ausgenommen in Niere und Schilddrüse fanden sich Oxalatkristalle in keinem anderen klinisch gesunden Gewebe des Körpers ([Hackett and Khan 1988](#)).

## 5.2 Tumoren und tumorartige Läsionen

Eine nicht-tumoröse nicht-entzündliche Vergrößerung der Schilddrüse wurde bei 38 % der untersuchten Pferde anhand des Gewichtes und histologischer Kriterien diagnostiziert. Die Formen Struma parenchymatosa diffusa, colloidales diffusa, parenchymatosa nodosa und colloidales nodosa wurden histologisch diagnostiziert und nach der Häufigkeit des Vorkommens sowie einer möglichen Alters-, Rasse- und Geschlechtsabhängigkeit untersucht. Eine Struma wird definiert als eine Schilddrüse, welche gewichtsbezogen über dem Limit der alters- und geschlechtsbezogenen Norm steht. Bei Menschen liegt das Normmaß einer gesunden weiblichen Schilddrüse bei ca. 18 g, einer männlichen Schilddrüse bei ca. 25 g ([Fuhrer, Bockisch et al. 2012](#)). Die für diese Doktorarbeit untersuchten und gewogenen gesunden Schilddrüsen der Pferde erbrachten Gewichte von durchschnittlich ca. 35 g.

Die am häufigsten auftretende Form war die Struma colloidales diffusa, die seltenste die Struma parenchymatosa diffusa. Pferde mit Struma parenchymatosa diffusa und nodosa waren jeweils signifikant älter als Tiere ohne Struma oder mit einer Kolloidstruma. Eine Rasse- oder Geschlechtsabhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden. Die Struma entsteht häufig in Gebieten mit Jodmangel wie zum Beispiel Bayern ([Hedinger 1974](#)), was die relativ hohe Prävalenz der Struma bei unserem Untersuchungsgut erklären kann. Andere Ursachen der Strumaentwicklung sind Jodüberschuss, die Verabreichung goitrogener, also Strumaauslösender Substanzen die mit der Schilddrüsenhormonsynthese interferieren, oder genetische Enzymdefekte ([Capen 2007](#)). Die Jodmangelstruma wurde in Japan bei Thoroughbredfohlen im Alter von 4-6 Monaten beobachtet. Sie wiesen beidseits vergrößerte Schilddrüsen und eine im Vergleich zu klinisch gesunden Fohlen viel niedrigere Thyroxinkonzentration im Blut auf. Die Substitution von geringen Jodmengen über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen führte zur Verkleinerung der Schilddrüsen. ([Osame and Ichijo 1994](#)). Einer kanadischen Studie nach ist auch bei neugeborenen Fohlen ein Kropf auf Jodmangelzustände der Muttertiere zurückzuführen, besonders in Jodmangelgebieten wie im Westen Kanadas und den Great Lakes ([Doige and McLaughlin 1981](#)).

Bei der multinodösen Struma (Struma colloidales diffusa) ist makroskopisch eine diffus vergrößerte Schilddrüse mit unterschiedlichen Anbildungen und Graden der Knotenbildung

zu beobachten ([Sheu, Gorges et al. 2003](#)). Eine beim Pferd häufige Form ist die Struma parenchymatosa nodosa, welche auch in der vorliegenden Studie bei etwa 8 % der Tiere diagnostiziert wurde. Eine besondere Bedeutung erhält die Struma parenchymatosa nodosa aufgrund der Schwierigkeit, hyperplastische Knoten von Adenomen makroskopisch oder histologisch zu unterscheiden ([DeLellis and Williams 2004](#)). Da Hyperplasie, Knotenstruma und Adenom oft nur schwer voneinander zu unterscheiden sind und auch ineinander übergehen können, werden sie auch als benigne Neoplasien bezeichnet ([Borst 1938](#); [Siegenthaler 2006](#)). Bei älteren Pferden und Hunden ist die Struma parenchymatosa nodosa makroskopisch von stecknadel- bis faustgroßen Knoten durchsetzt. Histologisch sind bei der Struma parenchymatosa nodosa solide Follikelzellknoten zu erkennen, welche nur undeutlich von einer Bindegewebskapsel begrenzt sind und das angrenzende Parenchym kaum komprimieren ([Schmidt and Dahme 2007](#)). Die Morphologie der Knoten entspricht dem histologischen Erscheinungsbild des umgebenden Schilddrüsenparenchyms und aufgrund dieser Kriterien erfolgt die Diagnose Struma ([DeLellis and Williams 2004](#)). Die Struma colloidosa zeigt Gruppen an dilatierten, mit Kolloid gefüllten Follikeln ([Borst 1938](#); [Schmidt and Dahme 2007](#)).

Adenome konnten in den Schilddrüsen von 10 Tieren (7,4%) nachgewiesen werden davon waren sieben Tiere über 20 Jahre alt. Pferde mit Schilddrüsenadenom waren signifikant älter als Tiere ohne tumoröse Veränderung der Schilddrüse. Diese Befunde sind im Einklang mit Ergebnissen anderer Studien. Von 29 Pferden zeigten elf Tiere Schilddrüsenadenome, alle Tiere mit Tumoren waren über 17 Jahre alt ([Dalefield and Palmer 1994](#)). Schilddrüsenkrebs beim Menschen hingegen betrifft meist junge bis mittelalte Erwachsene ([DeLellis and Williams 2004](#)). Basierend auf einer pädiatrischen Studie wurde eine Abhängigkeit bezüglich der Gabe von Radionukliden in Form einer Chemotherapie und dem späteren Auftreten von Schilddrüsenadenomen untersucht. Von über 3000 behandelten Kleinkindern im Alter von 2 Jahren entwickelten 71 Patienten in den folgenden 25 Jahren Schilddrüsenadenome. Das Risiko der Entstehung eines Adenoms schien mit dem Anstieg der radioaktiven Dosis bis zu einem Plateau bei ca. 10 Gy zu wachsen. Die Ergebnisse weisen jedoch nicht eindeutig auf eine Abhängigkeit zwischen Chemotherapie und Adenomentstehung hin ([Haddy, El-Fayech et al. 2012](#)).

Bei 100 untersuchten equinen Schilddrüsen wurden in einer Untersuchung von 1931 37 % adenomatöse Veränderungen gefunden ([Breuhaus 2011](#)). Die deutlich höhere Tumorprävalenz verglichen mit der vorliegenden Studie könnte an unterschiedlichen diagnostischen Kriterien liegen. Die Unterscheidung zwischen nicht-tumorösen Knoten (Struma) und Adenom ist teilweise eher willkürlich. Verschiedene Kriterien sollten nach der humanmedizinischen Klassifikation von Schilddrüsentumoren für die Diagnose eines Adenoms vorliegen: 1) in der Regel ist nur ein einzelner Knoten vorhanden, 2) der Tumor ist von einer gut ausgebildeten Bindegewebskapsel umgeben, 3) das Tumorgewebe unterscheidet sich morphologisch von der Restschilddrüse und 4) der Tumor führt zu einer Kompression des angrenzenden Gewebes. Bei Karzinomen muss zusätzlich Gefäßinvasion und/oder Fernmetastasen nachgewiesen werden, da sie anhand rein morphologischer Kriterien nicht von gutartigen Neoplasien zu unterscheiden sind. ([Hedinger 1974](#); [DeLellis and Williams 2004](#)). In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose Adenom nur gestellt wenn mindestens 3 der 4 Kriterien für einen Tumor vorlagen. Insbesondere eine Struma parenchymatosa nodosa war in manchen Fällen sehr schwer von tumorösen Veränderungen zu unterscheiden, da auch Strumaknoten eine Kompression des umgebenden Parenchyms und eine kapselartige Begrenzung besitzen können. Zudem zeigten Strumaknoten häufig ein solid/trabekuläres Wachstum und färbten immunhistochemisch Synaptophysin positiv, womit sich die Histologie deutlich von der Restschilddrüse unterscheidet. Bei Vorliegen von multiplen Umfangsvermehrungen in einer deutlich vergrößerten Schilddrüse (> 45g) wurde in der präsentierten Studie die Diagnose Struma parenchymatosa nodosa gestellt. Bei einem Tier wurden multiple Adenome der Schilddrüse diagnostiziert, da das Organ 33 g wog und alle restlichen Kriterien für die Diagnose Adenom vorlagen. Dalefield et al. diagnostizierten multiple Adenome in 4 von 11 Fällen, wohingegen andere Autoren betonen, dass Adenome beim Haussäugetier meist einzeln vorkommen ([Dalefield and Palmer 1994](#); [Capen 2002](#)).

Schilddrüsenkarzinome treten bei Menschen relativ selten auf, jedoch stellen sie die häufigste Form von Krebs in endokrinen Organen dar. Ionisierende Strahlung, Schilddrüsenadenome und multinoduläre Formen der Struma können auslösende Faktoren der Entstehung des Karzinomes sein. Einer Studie nach ist die Entstehung von bösartigen Formen aus multinodulären Strumaformen (MNG=multinodular goiter) beim Menschen nicht zu unterschätzen. Die Annahme, dass MNG vornehmlich gutartiger Natur seien, wird somit bezweifelt ([Pradhan, Shrestha et al. 2011](#)).

Die Klassifizierung der Schilddrüsentumoren erfolgte in Anlehnung an die aktuelle veterinärmedizinische WHO Klassifikation von Tumoren endokriner Organe ([Kiupel, Capen et al. 2008](#)). Insgesamt wurden ein papilläres, ein oxyphiles (Hürthlezell-), ein mikrofollikuläres und ein C-Zell Adenom sowie vier solid/trabekuläre und zwei solid/trabekuläre bis mikrofollikuläre Adenome diagnostiziert. Das häufige Auftreten von solid/trabekulären Adenomen ist insofern unerwartet, als diese Unterart der Schilddrüsenadenome die seltenste Form bei Haussäugetieren darstellen soll ([Kiupel, Capen et al. 2008](#)). Andere Autoren beschreiben ebenfalls nahezu ausschließlich das Vorliegen mikrofollikulärer Adenome beim Pferd ([Dalefield and Palmer 1994](#)). Papilläre Adenome sind bei Haustieren ein seltener Befund und auch das Vorliegen oxyphiler Adenome wurde nicht häufig beschrieben ([Capen 2007](#); [Kiupel, Capen et al. 2008](#)). Im vorliegenden Untersuchungsgut wurde nur ein reines C-Zelladenom diagnostiziert wobei auch bei dem oxyphilen Adenom größer Gruppen an C-Zellen nachweisbar waren und somit ein gemischtes Follikelzell- und C-Zelladenom vorliegen könnte. Ähnliche Tumoren wurden auch von anderen Autoren beschrieben ([Kuwamura, Shiota et al. 1998](#); [Ueki, Kowatari et al. 2004](#)). Gemischte C-Zell (medulläre-) und Follikelzell-Karzinome sind bislang nur beim Menschen als eigene Tumorform bekannt und kommen nur sehr selten vor ([DeLellis and Williams 2004](#)). Diese Tumoren verhalten sich immer bösartig, wohingegen bei den beobachteten gemischten Tumoren beim Pferd aus dieser und anderen Studien keine Hinweise auf Malignität vorlagen ([Kuwamura, Shiota et al. 1998](#)). C-Zelladenome kommen nach WHO-Klassifikation beim Pferd und insbesondere bei älteren Bullen häufiger vor ([Kiupel, Capen et al. 2008](#)). In einem Zeitraum von 10 Jahren wurden in einer Studie bei 72 Pferden endokrine Tumoren, davon sechs C-Zelladenome identifiziert ([De Cock and MacLachlan 1999](#)).

Schilddrüsenkarzinome wurden im untersuchten Zeitraum bei keinem Pferd diagnostiziert. Karzinome sind auch beim Pferd beschrieben, die meisten tumorösen Veränderungen der equinen Schilddrüse sind jedoch gutartig ([Breuhaus 2011](#)). Exemplarisch wird hier ein Fall der School of Veterinary Medicine Wisconsin herangezogen. -Ein 24-jähriger Quarter Horse-Wallach wurde mit vergrößerten Schilddrüsen, chronischem Husten und Atemnot vorgestellt. Links und rechts der Trachea wurde eine etwa 12 x 8 x 4cm große bewegliche

Masse palpiert. Ebenso an Präputium und glans penis fielen etwa 2x 2 x 3cm große Knoten auf. Bei der Obduktion fielen proliferierende Massen sowohl in der rechten, als auch in der linken Schilddrüse auf. Die rechte Schilddrüse wies einen in den marginalen Bereich der Schilddrüse infiltrierenden Tumor auf ([Hovda, Shaftoe et al. 1990](#)). Die Infiltration in benachbartes Gewebe ist ein typisches Merkmal für Schilddrüsenkarzinome. Auch Metastasen in den umliegenden Organen werden häufig angetroffen.

Bei Wallachen und Stuten traten Adenome auf, jedoch nicht bei Hengsten. Dieser Befund ist mit dem relativ niedrigen Alter (im Mittel 7 Jahre) der untersuchten Hengste zu erklären, nur drei der 21 Hengste waren über 17 Jahre alt. Ein rasseabhängiges Auftreten konnte nicht beobachtet werden. Andere Untersucher beschrieben ebenfalls ein altersabhängiges sowie von Geschlecht und Rasse der Pferde unabhängiges Auftreten von Neoplasien der Schilddrüse ([Ueki, Kowatari et al. 2004](#)). Beim Menschen hingegen konnte ein geschlechtsabhängiges Auftreten erkannt werden wobei Frauen zwei bis viermal häufiger betroffen sind als Männer ([DeLellis and Williams 2004](#)).

Metastasen in die Schilddrüse wurden bei zwei der untersuchten Tiere diagnostiziert. Ein 20 Jahre alter Französischer Warmblutwallach wies eine Metastase eines extra-adrenalen retroperitonealen Paraganglioms auf ([Herbach, Breuer et al. 2010](#)). Extra-adrenale Paragangliome sind beim Haussäugetier sehr selten ([Capen 2007](#)). Beim Menschen metastasieren diese Tumoren sehr häufig in verschiedene Organe, und auch bei einem anderen Fall beim Pferd wurden Metastasen beobachtet ([Klöppel 1981](#); [Kim, Hodgins et al. 1994](#); [Cunningham, Suh et al. 2006](#)). Der Tumor im vorliegenden Fall färbte positiv für verschiedene neuroendokrine Marker und auch für Kalzitinin. Die Expression von Kalzitinin in einem retroperitonealen extra-adrenalen Paragangliom wurde bislang noch nicht beschrieben. Typischerweise ist Kalzitinin ein Marker für C-Zelltumoren der Schilddrüse, kann aber auch in anderen Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems, wozu neben den C-Zellen unter anderem auch hormonproduzierende Zellen im Darm gehören, produziert werden ([Klöppel and Anlauf 2005](#); [Klöppel 2007](#)).

Zystische Veränderungen in und um die Schilddrüse/Nebenschilddrüse wurden bei 12 Tieren gefunden. Kürsteiner'sche Zysten der Nebenschilddrüsen werden häufiger beim Hund, selten bei anderen Spezies diagnostiziert. Kürsteiner'sche Zysten liegen im Parenchym der Nebenschilddrüse oder unmittelbar neben der Schilddrüse selbst und besitzen ein einschichtiges Flimmerepithel ([Zollinger 1968](#); [Capen 2007](#); [La Perle and Capen 2009](#)).

Mediane Zysten wurden zweimal diagnostiziert. Diese Art der Zyste entsteht aus Überresten des Ductus thyreoglossus und ist durch kolloidhaltige Follikel in der Wand gekennzeichnet ([Capen 2007](#)).

Ultimobranchiale Zysten liegen im Schilddrüsenparenchym und sind von mehrschichtigem teilweise verhornendem Plattenepithel ausgekleidet ([Capen 2007](#)). Diese Zystenform wurde einmal diagnostiziert.

Bei den meisten der hier diagnostizierten zystischen Veränderungen handelte es sich um die zystische Dilatation von Follikeln oder regressive Veränderungen in vergrößerten Schilddrüsen ([Groth 1968](#); [Hedinger 1975](#)).

### **5.3 Sonstige Befunde**

Thymus wurde bei zwei Fohlen am Rand der Schilddrüse zusammen mit Nebenschilddrüsenngewebe aufgefunden. Da das obere Epithelkörperchen aus der dritten Schlundtasche, nahe der Thymusanlage entwickelt ist dies als Zufallsbefund bei Jungtieren zu werten ([Capen 2007](#)).

## 6 Zusammenfassung

### **Pathologisch anatomische und histologische Analyse von Schilddrüsenalterationen bei Pferden verschiedener Lebensaltersstufen**

Ziel der vorliegenden Studie war es, Schilddrüsenalterationen bei Pferden verschiedener Lebensaltersstufen zu untersuchen und eine mögliche Altersabhängigkeit des Auftretens von Veränderungen zu identifizieren. Es standen Schilddrüsen von 135 Pferden aus dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der LMU München aus Zeitraum 2008-2011 zur Verfügung. Das Patientengut schloss Tiere aller drei Geschlechter und aller Rassen ein. Die Schilddrüsen wurden nach der Präparation gewogen, formalinfixiert, planparallel in 2 mm dicke Scheiben lamelliert und makroskopisch beurteilt. Veränderte Areale und mindestens zwei Routineproben wurden routinemäßig in Paraffin eingebettet und histologisch beurteilt. Der Gehalt an Lipofuszin in Follikelepithelzellen wurde semiquantitativ ausgewertet. Immunhistochemische und elektronenmikroskopische Analysen erfolgten bei Bedarf.

Einer der häufigsten histologischen Befunde (83% der untersuchten Tiere) war die Ablagerung von Lipofuszin in den Follikelepithelzellen. Es konnte eine signifikante altersabhängige Zunahme des Grades der Lipofuszinablagerung in den Follikelepithelzellen nachgewiesen werden. Im Kolloid wurden bei 16 % der untersuchten Tiere Oxalatkristalle gefunden, wobei ein deutlicher Zusammenhang mit fortgeschrittenem Alter der Tiere bestand.

Ein häufiger pathologisch anatomischer und histologischer Befund war das Vorliegen einer Struma (~38% der Tiere), wobei alle vier in der Literatur beschriebenen Formen gefunden wurden. Die häufigste Form war die Struma colloidosa diffusa (16,3 %), gefolgt von Struma colloidosa nodosa (9,6 %) und Struma parenchymatosa nodosa (8,1 %), die seltenste Form war die Struma parenchymatosa diffusa (3,7 %). Pferde mit Struma parenchymatosa diffusa und nodosa waren signifikant älter als Tiere ohne Struma oder mit anderen Strumaformen. Das Auftreten einer Struma war rassetyp- und geschlechtsunabhängig.

Bei zehn (7,4%) der untersuchten Pferde wurden Schilddrüsenadenome diagnostiziert, Schilddrüsenkarzinome kamen nicht vor. Tiere mit Adenom waren signifikant älter als Tiere ohne tumoröse Veränderung der Schilddrüse. Rassetyp oder Geschlecht hatten keinen



Einfluss auf das Vorliegen eines Adenoms. Bei acht der Tumoren handelte es sich um Neoplasien der Follikelepithelzellen, bei einem Tier lag ein C-Zelladenom vor, bei einem weiteren Tier wurde ein oxyphiles Adenom diagnostiziert, welches aus onkozytär transformierten C-Zellen und Follikelepithelzellen bestand. Die häufigste Form der Follikelepithelzellneoplasie war das solid/trabekuläre Adenom (n=4), gefolgt von gemischt solid/trabekulär und mikrofollikulären Adenomen (n=2). Papilläre, onkozytäre und mikrofollikuläre Adenome wurden nur je einmal diagnostiziert.

Metastasen in der Schilddrüse wurden bei zwei Tieren aufgefunden, bei einem Tier handelte es sich um eine zwei mm große Fernmetastase eines retroperitonealen extraadrenalen Paraganglioms, bei einem anderen um die Invasion eines Plattenepithelkarzinoms aus dem Bereich des Kehlkopfes.

Entzündungen der Schilddrüsen wurden, mit Ausnahme von der entzündlich alterierten Plattenepithelkarzinommetastase, nicht gefunden.

Bei zwölf Tieren wurden Zysten in (n=6) oder neben der Schilddrüse identifiziert, zu letzteren gehörten Kürsteiner'sche Zysten, mediane Zysten und eine Ultimobranchialkörperzyste.

Bei zwei Fohlen war Thymusgewebe an einem Schilddrüsenpol auffällig, einzelne Nebenschilddrüsen waren nur bei acht Tieren auffindbar, bei einem Teil der Tiere war das Nebenschilddrüsenparenchym im Schilddrüsenparenchym gelegen.

Die vorliegende Arbeit kann eine altersabhängige Zunahme des Grades der Lipofuszineneinlagerung in Follikelepithelzellen, des Auftretens von Oxalat, des Auftretens einer Struma parenchymatosa diffusa und nodosa und der Tumorfrequenz belegen.

## 7 Summary

### Macroscopical and histological analyses of thyroid gland alterations of ageing horses

The aim of the present study was to analyze thyroid gland alterations of horses of various ages and to determine possible age-related changes. Thyroid glands of 135 horses submitted to the Institute of Veterinary Pathology, LMU Munich, between 2008 and 2011 were available. Horses of all races and gender were included in the study. The thyroid glands were weighed, fixed in formalin, cut into parallel slices of two mm thickness and inspected macroscopically. Visible alterations and two routine slices were embedded in paraffin and analyzed histologically. Lipofuscin deposits in epithelia were determined semiquantitatively. Immunohistochemical and electron microscopic investigations were performed if necessary.

The most frequent finding was lipofuscin deposition in the cytoplasm of follicular epithelia (83 % of the horses investigated). The grade of lipofuscin deposition increased significantly with age. Oxalate crystals were observed within the colloid of 16 % of the thyroid glands investigated and there was a significant correlation with age of the animals.

Goitre (Struma) was a frequent macroscopic and histologic finding (38 % of the animals investigated) and all described types of goitre were found. The most frequent type was Struma colloidis diffusa (16.3 %), followed by Struma colloidis nodosa (8.1 %), and Struma parenchymatosa nodosa and (9.6 %), whereas Struma parenchymatosa diffusa was the least frequent type (3.7 %). Horses exhibiting Struma parenchymatosa diffusa and nodosa were significantly older than horses without goitre or exhibiting other types of goitre. Race or gender did not influence the occurrence of goitre.

Thyroid adenomas were diagnosed in ten animals examined (7.4 %), carcinomas were not observed. Animals exhibiting thyroid adenoma were significantly older than horses without neoplastic lesions of the thyroids. Race or gender did not influence the occurrence of adenomas. Eight of the ten tumours were follicular cell neoplasia, one animal exhibited a C-cell adenoma, another one an oxyphilic adenoma, consisting of both transformed oncocytic follicular epithelia and C-cells. The most frequent type of follicular cell adenomas were solid/trabecular type adenoma (n=4), followed by mixed solid/trabekular and microfollicular

adenoma (n=2). Papillary, oncocytic und microfollicular adenomas were diagnosed in one animal each.

Metastases were diagnosed in two animals; one animal exhibited a distant metastasis of a retroperitoneal extraadrenal paraganglioma of two mm size, another animal showed thyroid invasion of a squamous carcinoma of the larynx.

Inflammatory lesions were not observed, apart from an inflammatory alteration of the squamous carcinoma.

Cysts in (n=6) or near the thyroids were observed in twelve animals, and included Kürsteiner cysts of the parathyroid, median cysts and one ultimobranchialbody cyst.

Two foals showed thymus tissue at one thyroid pole, single parathyroid glands were found in eight animals, and the parathyroid tissue was located within the thyroid parenchyma in some of these animals.

Taken together, the present study proves an age-related increase in the frequency of lipofuscin deposition within follicular epithelia, the occurrence of oxalate in colloid, as well as of Struma parenchymatosa diffusa, Struma parenchymatosa nodosa and of thyroid adenoma.

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei PD Dr. Nadja Herbach für die Überlassung des interessanten Themas, die freundliche Unterstützung bei Anliegen aller Art und ihre übermenschliche Geduld bedanken.

Herrn Prof. Dr. Walter Hermanns bin ich sehr dankbar für die Arbeitsmöglichkeit am Institut für Tierpathologie, seine freundliche Unterstützung und für die Anfertigung der Fotos.

Insbesondere gilt mein Dank Lisa Pichl und Elisabeth Kemper für die Unterstützung bei der Histotechnik und bei immunhistochemischen Methoden.

Vielen Dank an Marold Handl und Josef Grieser, Beate Schmidt, Johanna Leitenbacher und alle anderen, die bei der Gewinnung der Schilddrüsen in der Sektionshalle beteiligt waren.

Allen Mitarbeitern des Institutes für Tierpathologie, die mit Rat und Tat stets unterstützend zur Seite standen möchte ich herzlich danken.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Vater, der mich zur Anfertigung der Dissertation ermutigt und jederzeit unterstützt hat.

## 8 Referenzen

- Albores-Saavedra, J. A. and Krueger, J. E. (2001). "C-cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma." *Endocr Pathol* **12**(4): 365-377.
- Benseler, G. E. and Authenrieth, G. (1882). *Griechisch-deutsches Schulwörterbuch*. Leipzig, Teubner Verlag.
- Bettendorf, G. (1995). *Zur Geschichte der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin*. Berlin, Springer Verlag.
- Böcker, W. (1979). *Funktionelle Pathomorphologie der menschlichen Schilddrüsentumoren. Veröffentlichungen aus der Pathologie*. Büngeler, W., Eder, M., Lennert, K. et al. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag: 2-132.
- Böcker, W., Klöppel, G., et al. (1997). *Endokrine Organe. Pathologie*. Remmele, W. Berlin, Springer Verlag: 551-706.
- Borst, M. (1938). *Pathologische Histologie. Ein Unterrichtskurs für Studierende und Ärzte*. Berlin, Springer Verlag.
- Breuhaus, B. A. (2011). "Disorders of the equine thyroid gland." *Vet Clin North Am Equine Pract* **27**(1): 115-128.
- Campbell, N. A. and Reece, J. B. (2006). *Biologie*. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
- Capen, C. C. (2002). *Tumors of the endocrine glands. Tumors of domestic animals*. Meuten, D. J. Iowa, Iowa State Press: 607-670.
- Capen, C. C. (2007). *Endocrine glands. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Maxie, M. G. Philadelphia, Elsevier Verlag. **3**: 326-428.
- Cunningham, S. C., Suh, H. S., et al. (2006). "Retroperitoneal paraganglioma: single-institution experience and review of the literature." *Journal of Gastrointestinal Surgery* **10**(8): 1156-1163.
- Dalefield, R. R. and Palmer, D. N. (1994). "The frequent occurrence of thyroid tumours in aged horses." *J Comp Pathol* **110**(1): 57-64.
- Dalefield, R. R., Palmer, D. N., et al. (1994). "Lipofuscin and abnormalities in colloid in the equine thyroid gland in relation to age." *J Comp Pathol* **111**(4): 389-399.

- Dämmrich, K. (1991). Schilddrüse. Pathologie der Haustiere. Schulze, L. C. Jena, Gustav Fischer Verlag: 809-816.
- De Cock, H. E. and MacLachlan, N. J. (1999). "Simultaneous occurrence of multiple neoplasms and hyperplasias in the adrenal and thyroid gland of the horse resembling multiple endocrine neoplasia syndrome: case report and retrospective identification of additional cases." *Vet Pathol* **36**(6): 633-636.
- DeLellis, R. A. and Williams, E. D. (2004). Tumours of the thyroid and parathyroid. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. DeLellis, R. A., Lloyd, R. V., Heitz, P. U. and Eng, C. Lyon, IARC Press: 49-133.
- Doige, C. E. and McLaughlin, B. G. (1981). "Hyperplastic goitre in newborn foals in Western Canada." *Can Vet J* **22**(2): 42-45.
- Frank, N., Sojka, J., et al. (2002). "Equine thyroid dysfunction." *Vet Clin North Am Equine Pract* **18**(2): 305-319, vii.
- Fuhrer, D., Bockisch, A., et al. (2012). "Euthyroid goiter with and without nodules-diagnosis and treatment." *Dtsch Arztebl Int* **109**(29-30): 506-516.
- Gemoll, W. (1997). Griechisch-deutsches Schul- und Handwörterbuch. München, R. Oldenbourg Verlag.
- Gerabek, W. E. (2005). Enzyklopädie Medizingeschichte. Berlin, Walter de Gruyter Verlag.
- Gierke, E. (1909). Drüsen mit innerer Sekretion. Spezielle pathologische Anatomie. Aschoff, L. Jena, Gustav Fischer Verlag. **2**: 737-756.
- Gratzl, M. (2005). Schilddrüse. Histologie. Junqueira, L. C. U., Carneiro, J. and Gratzl, M. Heidelberg, Springer Verlag: 352-356.
- Grau, H. and Walter, P. (1967). Grundriss der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. Berlin, Parey Verlag.
- Groth, W. (1968). Schilddrüse. Glandula thyreoidea. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Endokrine Drüsen, Nervensysteme, Sinnesorgane. Dobberstein, J. and Stünzi, H. Hamburg, Parey Verlag. **3**: 1-48.
- Hackett, R. L. and Khan, S. R. (1988). "Presence of calcium oxalate crystals in the mammalian thyroid gland." *Scanning Microsc* **2**(1): 241-246.

- Haddy, N., El-Fayech, C., et al. (2012). "Thyroid adenomas after solid cancer in childhood." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **84**(2): e209-215.
- Hedinger, C. (1974). *Endokrine Organe. Organpathologie. Verdauungstrakt, endokrine Organe, Harnorgane, Geschlechtsorgane.* Doerr, W. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. **2**: 5-1 - 5-48.
- Hedinger, C. (1975). *Spezielle Pathologie. Farbatlas der makroskopischen und mikroskopischen Pathologie.* München, Urban & Schwarzenberg Verlag.
- Herbach, N., Breuer, W., et al. (2010). "Metastatic extra-adrenal sympathetic paraganglioma in a horse." *J Comp Pathol* **143**(2-3): 199-202.
- Hovda, L. R., Shaftoe, S., et al. (1990). "Mediastinal squamous cell carcinoma and thyroid carcinoma in an aged horse." *J Am Vet Med Assoc* **197**(9): 1187-1189.
- Hyrtl, J. (1863). *Lehrbuch der Anatomie des Menschen mit Rücksicht auf physiologische Begründung und praktische Anwendung.* Wien, Braumüller Verlag.
- Katoh, R., Suzuki, K., et al. (1993). "Nature and significance of calcium oxalate crystals in normal human thyroid gland. A clinicopathological and immunohistochemical study." *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **422**(4): 301-306.
- Kennedy, J. S., Thomson, J. A., et al. (1974). "Amyloid in the thyroid." *Q J Med* **43**(169): 127-143.
- Kim, D. Y., Hodgins, E. C., et al. (1994). "Malignant retroperitoneal paraganglioma in a horse." *J Comp Pathol* **110**(4): 407-411.
- Kiupel, M., Capen, C., et al. (2008). *Histological classification of tumors of the endocrine system of domestic animals.* Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology.
- Klöppel, G. (1981). *Paraganglien. Pathologie der endokrinen Organe.* Altenähr, E. Berlin, Springer Verlag: 1049-1077.
- Klöppel, G. (2007). "Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **21**(1): 15-31.
- Klöppel, G. and Anlauf, M. (2005). "Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **19**(4): 507-517.
- Kopsch, F. (1936). *Rauber - Kopsch Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen. Eingeweide.* Leipzig, Georg Thieme Verlag.



- Kuwamura, M., Shiota, A., et al. (1998). "C-cell adenoma containing variously sized thyroid follicles in a horse." *J Vet Med Sci* **60**(3): 387-389.
- La Perle, K. M. D. and Capen, C. C. (2009). *Endokrines System. Pathologie der Haustiere. Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie.* McGavin, M. D. and Zachary, J. F. München, Urban & Fischer Verlag: 643-683.
- Liebich, H. G. (2004). *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere.* Stuttgart, Schattauer Verlag.
- Lietz, H. and Böcker, W. (1981). *Schilddrüse. Pathologie der endokrinen Organe.* Doerr, W. and Seifert, G. Berlin, Springer Verlag. **14/I**: 295-416.
- Lloyd, R. V., Douglas, B. R., et al. (2002). *Atlas of Nontumor Pathology Endocrine Diseases.* Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology.
- Löffler, K. (1974). *Anatomie und Physiologie der Haustiere.* Stuttgart, Eugen Ulmer Verlag.
- Mahmoud, I., Colin, I., et al. (1986). "Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation." *Exp Mol Pathol* **44**(3): 259-271.
- Meissner, W. A. and Warren, S. (1969). *Atlas of tumor pathology. Tumors of the thyroid gland.* Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology.
- Mendelsohn, G. (1988). *Pathology of thyroid disease. Diagnosis and pathology of endocrine diseases.* Mendelsohn, G. Philadelphia London Mexico City, Lippincott Williams & Wilkins 37-117.
- Messer, N. T. (2006). *Endocrine dysfunction in the aged horse. Equine Geriatric Medicine and Surgery.* Bertone, J. J. St. Louis, Missouri, Saunders 59-67.
- Michel, G. (1972). *Kompodium der Embryologie der Haustiere.* Stuttgart, Gustav Fischer Verlag.
- Möstl, E. (2005). *Spezielle Endokrinologie. Physiologie der Haustiere.* von Engelhardt, W. and Breves, G. Stuttgart, Enke Verlag: 477-494.
- Nickel, R., Schummer, A., et al. (2004). *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 4: Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen.* Stuttgart, Parey Verlag.
- Noltenius, H. (1987). *Tumor-Handbuch. Pathologie und Klinik der menschlichen Tumoren.* München, Urban & Schwarzenberg Verlag.

- Osame, S. and Ichijo, S. (1994). "Clinicopathological observations on thoroughbred foals with enlarged thyroid gland." *J Vet Med Sci* **56**(4): 771-772.
- Pallaske, G. (1955). *Pathologische Histologie. Leitfaden der Histopathologie für Studierende der Veterinärmedizin und Tierärzte*. Jena, Gustav Fischer Verlag.
- Petrides, P. E. (2007). *Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse. Biochemie und Pathobiochemie*. Löffler, G. and Petrides, P. E. Berlin, Springer Verlag: 847-862.
- Pradhan, G. B., Shrestha, R., et al. (2011). "The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: prospective study." *Nepal Med Coll J* **13**(3): 169-171.
- Pschyrembel, W. (1998). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin, Walter de Gruyter Verlag.
- Reid, J. D., Choi, C. H., et al. (1987). "Calcium oxalate crystals in the thyroid. Their identification, prevalence, origin, and possible significance." *Am J Clin Pathol* **87**(4): 443-454.
- Ribbert, H. (1911). *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie*. Leipzig, F.C.W. Vogel Verlag.
- Ribbert, H. and Hamperl, H. (1939). *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie*. Berlin, F.C.W. Vogel Verlag.
- Riede, U. N., Saeger, W., et al. (1995). *Endokrines System. Allgemeine und spezielle Pathologie*. Riede, U. N. and Schaefer, H. E. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 964-1020.
- Rüsse, I. and Sinowatz, F. (1998). *Lehrbuch der Embryologie der Haustiere*. Berlin, Parey Verlag.
- Schmaus, H. (1910). *Grundriss der Pathologischen Anatomie*. Wiesbaden, J. F. Bergmann Verlag.
- Schmidt, P. and Dahme, E. (2007). *Organe der inneren Sekretion. Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. Dahme, E. and Hafner-Marx, A. Stuttgart, Enke Verlag: 459-484.
- Sheu, S. Y., Gorges, R., et al. (2003). "Hyperplasien der Schilddrüse." *Pathologie* **24**(5): 348-356.
- Shimizu, M., Hirokawa, M., et al. (1999). "Calcium oxalate crystals in thyroid fine needle aspiration cytology." *Acta Cytol* **43**(4): 575-578.
- Siegenthaler, W. (2006). *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

- Silbernagl, S. and Despopoulos, A. (2001). Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Sinowatz, F. (2000). Endokrine Organe. Histologie. Hees, H. and Sinowatz, F. Köln, Deutscher Ärzte Verlag: 428-454.
- Smollich, A. (1985). Schilddrüse. Mikroskopische Anatomie der Haustiere. Smollich, A. and Michel, G. Jena, Gustav Fischer Verlag: 297-299.
- Toribio, R. E. and Duckett, W. M. (2004). Thyroid gland. Equine internal medicine. Reed, S. M., Bayly, W. M. and Sellon, D. C. St. Louis, Missouri, Saunders 1340-1356.
- Ueki, H., Kowatari, Y., et al. (2004). "Non-functional C-cell adenoma in aged horses." J Comp Pathol **131**(2-3): 157-165.
- Verga, U., Ferrero, S., et al. (2007). "Histopathological and molecular studies in patients with goiter and hypercalcitoninemia: reactive or neoplastic C-cell hyperplasia?" Endocr Relat Cancer **14**(2): 393-403.
- Welsch, U. and Sobotta, J. (2006). Schilddrüse. Lehrbuch Histologie. Welsch, U. and Sobotta, J. München, Urban & Fischer Verlag: 424-429.
- Wittke, G. (1972). Physiologie der Haustiere. Berlin, Parey Verlag.
- Zollinger, H. U. (1968). Pathologische Anatomie. Band II Spezielle Pathologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.